

Aus der Chirurgischen Klinik der Justus Liebig-Universität
Gießen

Direktor: Professor Dr. K. Vosschulte

Kapillarmikroskopische Beobachtungen am Mesenterium des Kaninchens beim SANARELLI-SHWARTZMAN-Phänomen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität
Gießen

vorgelegt von
Jürgen Rolffs
aus Kronberg (Taunus)

Gießen 1969

Aus der Chirurgischen Klinik der Justus Liebig-Universität

Gießen

Direktor: Professor Dr. K. Vosschulte

**Kapillarmikroskopische Beobachtungen am
Mesenterium des Kaninchens
beim SANARELLI-SHWARTZMAN-Phänomen**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät

der Justus Liebig-Universität

Gießen

vorgelegt von

Jürgen Rolffs

aus Kronberg (Taunus)

Gießen 1969

Dekan: Professor Dr. H. Rettig

Referent: Priv. Doz. Dr. G. Schönbach

Korreferent: Professor Dr. H. G. Lasch



In Dankbarkeit meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

I.	Einleitung und Problemstellung	Seite	1
II.	Material und Methodik		5
III.	Ergebnisse		8
	1. Gruppe I	Intravitalmikroskopische Beobachtungen am Mesente- rium normaler Kaninchen	8
	2. Gruppe II	Intravitalmikroskopische Beobachtungen am Mesente- rium nach präparierender Endotoxininjektion	8
	3. Gruppe III	Intravitalmikroskopische Beobachtungen am Mesente- rium im Anschluß an die auslösende Endotoxinin- jektion in Höhe von	14
	a) Untergruppe 1.:	0,1 mg/kg	
	b) Untergruppe 2.:	0,5 mg/kg	
	c) Untergruppe 3.:	1,0 mg/kg	
IV.	Diskussion		29
V.	Zusammenfassung		40
VI.	Literaturverzeichnis		42
VII.	Danksagung		60
VIII.	Lebenslauf		61

I. Einleitung

1924 beschrieb SANARELLI im Rahmen seiner Cholera-Experimente, daß Kaninchen, denen er eine subletale Dosis Choleravibrionen und 24 Stunden später Kolitoxin intravenös injizierte, im irreversiblen Schock mit Blutdruckabfall, Leukopenie und Schleimhautnekrosen starben (161).

Vier Jahre später teilte SHWARTZMAN "a new phenomenon of local skin reactivity to *B. typhosus* culture filtrate" mit (169). Er hatte beobachtet, daß Kaninchen, die 25 Stunden vor einer intravenösen Injektion von Kulturfiltrat aus *B. typhosus* eine intrakutane Injektion desselben Toxins erhalten hatten, schwere hämorrhagische Nekrosen am Ort der Erstinjektion entwickelten, die 4 - 5 Stunden nach der intravenösen Toxingabe voll ausgeprägt waren.

Seit den ausgedehnten morphologischen Untersuchungen von APITZ 1935 (3) werden beide Phänomene unter einem gemeinsamen Gesichtspunkt gesehen. Nach APITZ ist das Phänomen von SANARELLI eine auf das gesamte Endothel übertragene SHWARTZMAN-Reaktion (sog. generalisierte SHWARTZMAN-Reaktion (GSR) oder SANARELLI-SHWARTZMAN-Phänomen, SSP). Das Endothel soll durch die Erstinjektion funktionell "umgestimmt" werden, so daß die Zweitinjektion eine gleichsam "elektive" Endothelschädigung bewirken kann. Morphologisch ist das SSP nach APITZ gekennzeichnet durch den Spontantod der Tiere innerhalb 48 Stunden nach der Zweitinjektion, eine allgemeine hämorrhagische Diathese und bilaterale Nierenrindennekrosen, deren Ursache die Verlegung der terminalen Blutgefäße durch "Fibrinthromben" sein soll (3).

In der klassischen Versuchsanordnung wird das SSP durch zweimalige intravenöse Injektion von Endotoxin, einem Lipopolysaccharid aus der Zellwand gram-negativer Bakterien, im Abstand von optimal 24 Stunden ausgelöst. Es gelingt ohne Kunstgriffe praktisch nur beim Kaninchen. Die erste Endotoxininjektion wird von dem Tier ohne größere Beeinträchtigung toleriert. Dagegen

entwickelt sich in den Stunden nach der Zweitinjektion ein protrazierter Schock, dem die Tiere meist innerhalb 24 Stunden im Herz- und Kreislaufversagen erliegen. Bei der Sektion findet man eine Hyperämie der intestinalen Organe, Blutungen in Leber, Lunge, Milz und Niere und mikroskopisch fibrinreiche Gerinnsel in der peripheren Strombahn aller parenchymatösen Organe (3, 10, 15, 101, 102, 106, 114, 117, 130, 132, 134, 140, 180). Überlebt das Tier die Zweitinjektion um mindestens 4 - 6 Stunden, erkennt man in der Hälfte der Fälle schon makroskopisch hämorrhagische Nekrosen an der Nierenoberfläche (3, 10, 102, 106, 180), die als besonders charakteristisch für die Reaktion angesehen werden (3, 132).

Besondere Bedeutung erlangte das tierexperimentelle Modell des SSP, seit ähnliche pathogenetische Mechanismen für zahlreiche Krankheitsbilder des Menschen diskutiert werden, wie schon 1928 ZDRODOWSKI vermutete (201). (Übersichten bei Hardaway 1965 (68), KRECKE 1964 (102), MCKAY 1965 (132)).

Seit den Untersuchungen der Arbeitsgruppen um THOMAS, MCKAY und LASCH rückten die Störungen des Blutgerinnungssystems während des SSP in den Mittelpunkt der pathogenetischen Überlegungen (15, 62, 63, 101, 102, 104-110, 128, 132, 140, 141, 180, 181, 189). Der ersten wie der zweiten Endotoxininjektion folgt nach einer kurzen initialen Phase der Gerinnungsaktivierung (Hyperkoagulabilität) ein Thrombozytenabfall, ein Aktivitätsverlust der Plasmafaktoren V, VII, VIII, IX und des Prothrombins. Thrombin wird freigesetzt und Fibrin aus Fibrinogen gebildet. Das Gleichgewicht zwischen gerinnungsaktivierenden, gerinnungshemmenden und fibrinolytischen Einflüssen, die "latente Gerinnung" (LASCH und ROKA 1954), wird im Sinne einer "Verbrauchskoagulopathie" verschoben (104, 109). Dabei verhindert die nach der Erstinjektion noch weitgehend ungestörte Klärfunktion des retikuloendothelialen Systems (RES) für aktivierte Gerinnungsmetaboliten (113-115, 174) und Endotoxin eine morphologisch faßbare Manifestation der abgelaufenen intravasalen Gerinnung. Zum Zeitpunkt

der zweiten Endotoxininjektion ist die RES-Clearance durch Gerinnungszwischen- und -endprodukte und die nach der Erstinjektion stark erhöhten Blutfette (90, 141) eingeschränkt, so daß die intravasale Gerinnung gewissermaßen quantitativ ablaufen kann und fibrinreiche Gerinnsel in der Endstrombahn abgelagert werden. Der Verbrauch der Gerinnungsfaktoren führt zur Hypokoagulämie, die sich klinisch in einer hämorrhagischen Diathese offenbart. Die Verstopfung der terminalen Gefäße mit thrombotischem Material soll die fokalen Nekrosen in Leber, Lunge, Milz und Niere verursachen. Funktionelle Störungen der Mikrozirkulation werden dagegen nur von wenigen Untersuchern als entscheidend für die Entstehung der hämorrhagischen Nekrosen angesehen (9, 168). MCKAY und ROWE (129), sowie MCKAY und MERRIAM (131) sehen in der durch Endotoxin ausgelösten hämodynamischen Störung mit Dilatation der Glomeruluskapillaren und nachfolgender Stase einen wichtigen Faktor für die Lokalisation der Thromben. DELAUNAY et al. (41) beobachteten am Mesenterium von lebenden Mäusen und Meerschweinchen nach einmaliger Endotoxininjektion starke arterielle und wenig ausgeprägte venöse Spasmen, die erst terminal in eine allgemeine Gefäßdilatation übergingen. Dagegen beschrieben HUGUES et al. (87) und LECOMTE et al. (112), die einzigen, die ein (lokales) SHWARTZMAN-Phänomen in vivo beobachteten, keine Änderungen der Vasomotorik der Mesenterialgefäße des Kaninchens. ZWEIFÄCH et al. (204) konnten am Kaninchenohr und am Rattenmesenterium nach einmaliger Endotoxininjektion neben arteriellen Spasmen und erhöhter Aktivität der präkapillären Sphinkteren eine auffallende Reaktivitätsänderung der kleinen Gefäße für lokal appliziertes Adrenalin oder Noradrenalin nachweisen: die venöse Seite der Endstrombahn reagierte auf den konstriktorischen Reiz anhaltender als die arterielle. Daß die einmalige Endotoxininjektion schwerwiegende Störungen der Hämodynamik verursacht, ist aufgrund zahlreicher Untersuchungen sicher (9, 11, 14, 21, 40-43, 56, 59, 60, 73-78, 103, 108, 110, 116, 153, 157, 165, 166, 175, 178, 181, 188, 211).

Daß vasomotorische Störungen auch beim SSP von Bedeutung sind, erscheint wahrscheinlich (108, 110, 129, 131, 142, 200), Lebendbeobachtungen beim SSP jedoch sind bisher nicht beschrieben worden.

Problemstellung

Nach übereinstimmender Auffassung der meisten Untersucher nehmen die Störungen der Mikrozirkulation in der Pathogenese des SANARELLI-SHWARTZMAN-Phänomens wie bei anderen Schockformen (207) eine zentrale Stellung ein. In der vorliegenden Arbeit wurden mit Hilfe der Intravitalmikroskopie am Mesenterium des Kaninchens die Änderungen der Mikrozirkulation unmittelbar nach Auslösung eines SSP untersucht.

Speziell interessieren uns folgende Fragen:

1. Welche vasomotorischen Phänomene sind kennzeichnend für diese frühe Phase des SSP und welche Auswirkungen haben sie auf die Mikrozirkulation?
2. In welchem zeitlichen und örtlichen Zusammenhang stehen Gerinnselbildung und Hämorrhagien?
3. Entstehen die fibrinreichen Gerinnsel in loco oder sind sie emboligener Natur?
4. Hat die mit der zweiten Injektion verabfolgte Endotoxinosis einen Einfluß auf den Ablauf der Frühphase des SSP?

II. Material und Methodik

Die Versuche wurden an 92 Kaninchen beiderlei Geschlechts mit einem Durchschnittsgewicht von 1500 g (1200 - 1800 g) durchgeführt. Als Endotoxin injizierten wir ein Lipopolysaccharid von *E. coli*, das als weißes Pulver vorlag und unmittelbar vor dem Versuch in steriler physiologischer NaCl gelöst wurde. + Alle Injektionen erfolgten über die Ohrrendvene. Die jeweilige Endotoxindosis pro Kilogramm Körpergewicht war in einem Milliliter NaCl enthalten.

Die Versuchstiere wurden in drei Gruppen eingeteilt:

Gruppe I (n=27):

Die Tiere dieser Gruppe dienten als normale Kontrolltiere. Sie wurden den gleichen experimentellen Bedingungen unterworfen wie die Tiere der Gruppen II und III. Zur Präparation und zur Auslösung wurde ihnen die entsprechende Menge Kochsalzlösung injiziert.

Gruppe II (n=21):

Als Präparation wurde 0,1 mg/kg KG Endotoxin injiziert, die auslösende Injektion bestand aus 1 ml/kg KG NaCl. Diese Tiere dienten als präparierte Kontrollen.

Gruppe III (n=44):

Als präparierende Injektion wurde ebenfalls 0,1 mg/kg KG Endotoxin gegeben, die Höhe der auslösenden Endotoxindosis variierte:

Untergruppe 1 (n=11): 0,1 mg/kg

Untergruppe 2 (n=20): 0,5 mg/kg

Untergruppe 3 (n=13): 1,0 mg/kg

Nach der präparierenden Injektion wurden die Tiere separiert und blieben nüchtern. Etwa 24 Stunden später wurden sie in

+ Herrn Priv.-Doz.Dr.K.Huth, Medizinische Kliniken der Justus Liebig-Universität Gießen, Abt. Prof.Dr.H.G.Lasch, bin ich für die freundliche Überlassung des Endotoxins zu großem Dank verpflichtet.

Chloralose (50 mg/kg)- Urethan (500 mg/kg)- Narkose nach Rasur der Bauchhaut durch einen ca. 4 cm langen Paramedian-schnitt im rechten Oberbauch entsprechend der von ILLIG (81) angegebenen Technik laparotomiert. Die proximale Dünndarmschlinge, in deren Mesenterium das Pankreas liegt, wurde intra-abdominell durch vorsichtiges Anfassen des mesenteriumfernen Umfanges des Darmrohres mit breiter anatomischer Pinzette luxiert, so daß sie beim Anbringen des Tieres an der Halterung des LEITZ-Intravitalmikroskops spontan auf den durch Berieselung mit 38°C temperaturkonstanter Tyrodelösung angewärmten Kreutztisch vorfallen konnte. Dabei befand sich das Tier in Rückenlage auf einem schmalen Brett, das Kopf und Rücken stützte. Vorder- und Hinterläufe waren an einem vertikal stehenden Brett fixiert. Die Tierhalterung wurde so justiert, daß die Laparotomiewunde im Niveau des Kreutztisches lag und die Darmschlinge ohne Abknickung der mesenterialen Gefäße sich ausbreiten konnte. Der Schlauch der Berieselungsanlage wurde mit einem Pflasterstreifen an der rasierten Bauchhaut befestigt. Sein Ende lag vor der Wunde und tauchte in den sich bildenden See aus Tyrodelösung ein, dessen Temperatur mittels Thermosonde oder geeichtem Thermometer kontrolliert wurde. Die Berieselung erfolgte in sanftem Strahl, um durch den hohen Flüssigkeitsdurchsatz eine gleichmäßige Temperatur aller vorgelagerten Darmabschnitte, einschließlich des äußeren Umfangs des Darmrohrs, zu gewährleisten. Auf die Unterlage eines Korkkrähmchens wurde wegen der Traumatisationsgefahr bewußt verzichtet. Bei 24 Tieren wurde vor der Laparotomie ein mit physiologischer NaCl gefüllter Polyäthylenkatheter in die rechte Arteria femoralis eingebunden, der über ein Statham-Element mit dem HELLIGE-Multiscriptor verbunden war. Sowohl Druckkurven als auch der integrierte arterielle Mitteldruck wurden registriert. Ein angeschlossenes Oszilloskop ermöglichte die fortlaufende Beobachtung. Der Katheter wurde regelmäßig mit kleinen Mengen physiologischer NaCl ohne Heparinzusatz durchgespült, dennoch gelang es in 11 Fällen nicht, ihn während der gesamten Beobachtungszeit durchgängig zu erhalten.

Die Beobachtung erfolgte im Durchlicht mit den Vergrößerungen 1:81, :137, :275, :687. Die Mikrophotogramme entstanden mit der automatischen Mikroskopkamera LEITZ-Orthomat und Elektronenblitzeinrichtung auf Agfacolor-Umkehrfilm CT 18 (Abb. 1).⁺ Die Beobachtungsdauer erstreckte sich über einen Zeitraum von 2 1/2 Stunden, der nur in Ausnahmefällen um maximal 20 Minuten überschritten wurde. Vor der auslösenden Endotoxininjektion wurde in jedem Fall das gesamte vorgelagerte Mesenterium durchgemustert, um präexistente Veränderungen auszuschließen. Tiere mit pathologischen Veränderungen am Mesenterium wurden als Beobachtungsobjekte verworfen.

Nach Beobachtungsende wurde die Darmschlinge vorsichtig zurückverlagert und die Laparotomiewunde zweischichtig verschlossen. Nach dem Spontanod oder der Tötung durch eine Überdosis Inaktin^R wurden die Tiere seziiert und die makroskopischen Veränderungen protokolliert. Lunge, Herz, Leber, Milz, Teile von Dünn- und Dickdarm, Pankreas mit Mesenterium und Nieren wurden zwecks späterer histologischer Untersuchung in 10%iges Formalin eingelegt.

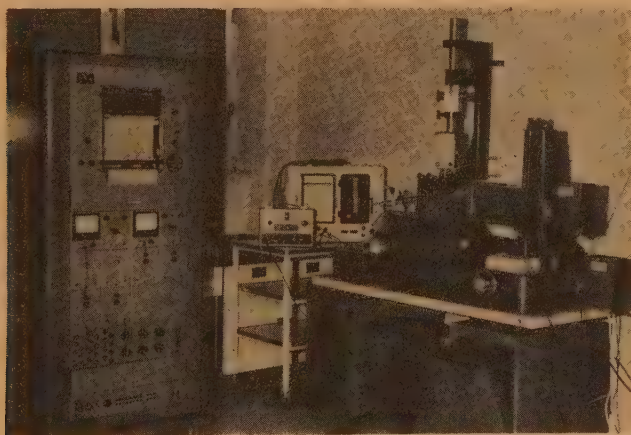


Abb. 1 LEITZ-Intravitalmikroskop mit Kamera LEITZ-Orthomat rechts im Bild, dahinter Wandstativ für 16 mm-Mikrokinematographie. In Bildmitte Elektronenblitz-Gerät und Registriergerät für Thermofühler. Links im Bild HELLIGE-Multiscriptor. Rechts außerhalb Vorratsgefäß mit Tyrode-Lösung und thermostatisiertes Vorwärmebecken.

⁺ Herrn Wirth, Leiter des Photolabors der Chirurgischen Klinik der J.L.-Univers. Gießen, und seinen Mitarbeitern sei für die Beratung in allen phototechnischen Fragen und die Anfertigung von Papierbildern an dieser Stelle herzlich gedankt.

III. Ergebnisse

Gruppe I (n=27): Normaltiere

Alle Tiere zeigten bei Beobachtungsende nach 2 1/2 Stunden eine im wesentlichen intakte Mikrozirkulation. Die Strömung war in allen Gefäßabschnitten gering verlangsamt. Ein interstitielles Ödem hatte die Mesenterialblätter etwas auseinandergedrängt, so daß einzelne periphere Pankreasläppchen leicht flottieren konnten, die Transparenz hatte nur geringfügig nachgelassen. Bei drei Tieren kam es infolge eines kleinen experimentellen Traumas in einem Bezirk zu einer kapillären Stase. In keinem Fall konnten intravasale Strömungshindernisse, Thrombozyten- oder Leukozytenaggregate nachgewiesen werden. Die weißen Blutkörperchen waren im Randstrom kleiner Venen etwas vermehrt, jedoch fehlte jede Haftreaktion ebenso wie eine zelluläre Extravasation. (Abb.5) Blutdruck und Pulsfrequenz von drei Tieren blieben weitgehend konstant. (Abb.2) Alle Tiere überlebten 24 Stunden. Bei der Sektion zwischen 24 und 48 Stunden fand sich eine unterschiedlich starke Verdickung des Mesenteriums der vorgelagerten Schlinge mit einzelnen fibrinösen Auflagerungen. In 4 Fällen bestanden Verklebungen mit anderen Darmteilen. Ferner waren einzelne, subseröse, bis stecknadelkopfgroße Blutungen im Bereich der vorgelagerten Schlinge erkennbar (7 Fälle). Die übrigen Organe waren makroskopisch ohne pathologischen Befund.

Gruppe II (n=21): Kontrolltiere nach präparierender Endotoxininjektion

Bei allen Tieren dieser Gruppe fiel bereits 5 - 20 Minuten nach der Vorlagerung der Darmschlinge ein deutliches "sticking", d.h. Haften der Leukozyten auf, das an den Postkapillaren begann und im weiteren Verlauf Venolen, kleine Sammelvenen und in seltenen Fällen auch größere Venen einbezog. Die Strömung war zunächst nur wenig behindert, da anfänglich die Leukozyten nur an wenigen bestimmten Endothelstellen hafteten, von denen sie darüberhinaus zum großen Teil wieder losgerissen wurden. Diese

Endothelbezirke wurden jedoch von neu herangeführten Leukozyten rasch wieder besetzt. So war es die Regel, daß erst der dritte oder vierte Leukozyt endgültig an einer Endothelstelle haften konnte. Da die Anzahl der Haftstellen schnell zunahm, war nach etwa 30 - 60 Minuten die gesamte Innenfläche der venösen Gefäße von Leukozyten ausgepflastert, und es begann eine lebhaft Diapedese.

Im Gefolge der Leukozyten traten auch Erythrozyten per diapedesin aus, so daß nach etwa 60 - 90 Minuten Venolen und kleine Venen von einer Manschette aus Leuko- und Erythrozyten umgeben waren (Abb.7). Bei 7 Tieren kam es zu wenig ausgedehnten Stasen in eingescheideten Kapillaren und Venolen, für die sich eine exogene Schädigung nicht finden ließ. Intravasale Präzipitate konnten nicht beobachtet werden. Die Strömung war bei Versuchsende mäßig verlangsamt. Nach etwa 100 Minuten nahmen die Extravasate nur noch geringfügig zu. Der arterielle Schenkel der Endstrombahn zeigte während der gesamten Beobachtungszeit keine auffälligen Veränderungen. Die Vasomotion war anfänglich gering gesteigert und blieb bis zum Versuchsende lebhaft.

Das Verhalten von Blutdruck und Pulsfrequenz gibt Abb. 3 wieder. Die beiden Kreislaufgrößen blieben auch bei den drei Tieren dieser Gruppe weitgehend konstant.

4 Tiere starben spontan zwischen 16 und 24 Stunden nach dem Eingriff. Ihre Sektion ergab wie die der übrigen makroskopisch keinen krankhaften Befund an den parenchymatösen Organen. Dagegen war der Lokalbefund an der vorgelagerten Schlinge ausgeprägter als bei den Normaltieren. Das Mesenterium war stark verdickt, weißlich-gelblich verfärbt und stellenweise völlig undurchsichtig. Man sah zahlreiche bis etwa hanfkorngroße Petechien in Pankreas (13 Fälle), Mesenterium (17 Fälle) und an der Serosa des Dünndarms (18 Fälle). Bei 12 Tieren war das Mesenterium so stark verklebt, daß es sich nicht mehr ausbreiten ließ.

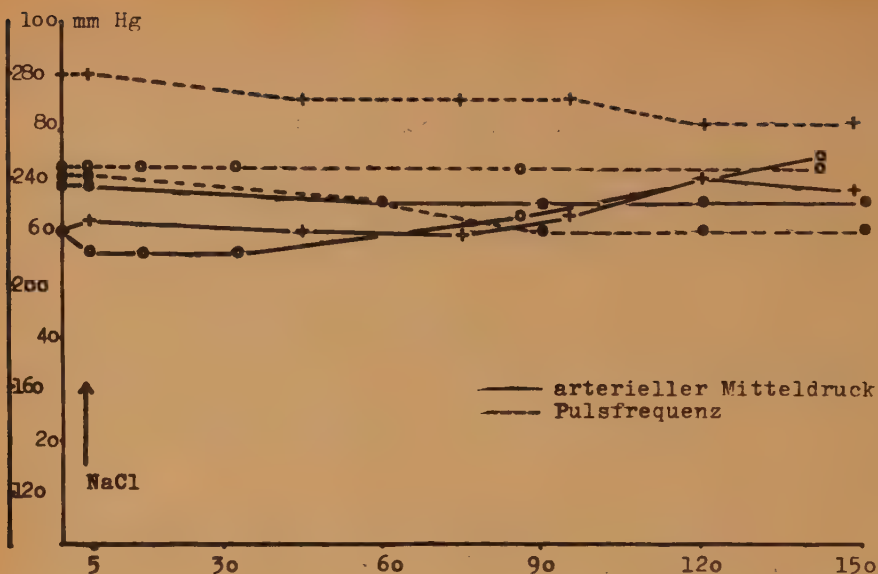


Abb. 2 Arterieller Mitteldruck und Pulsfrequenz (linke Skala) von 3 Normaltieren. Abszisse: Zeit in Minuten

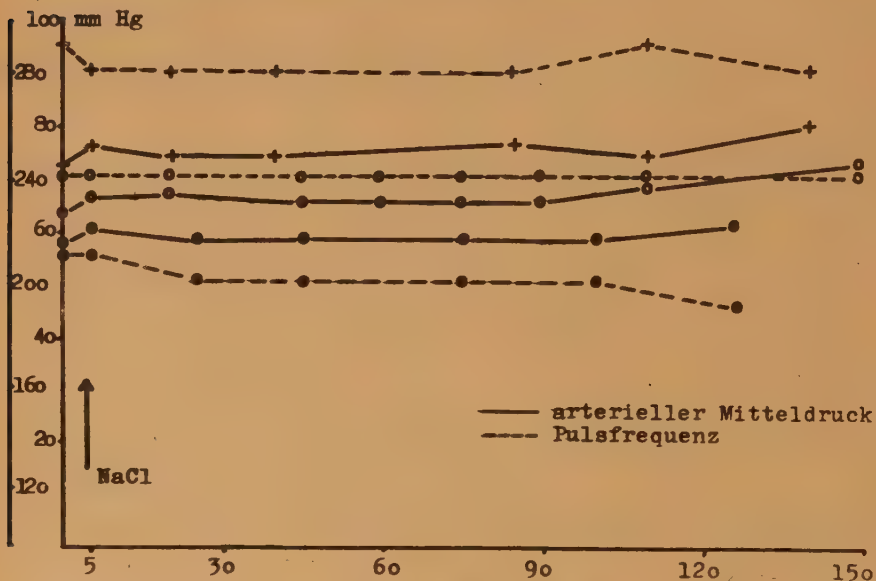


Abb. 3 Arterieller Mitteldruck und Pulsfrequenz (linke Skala) von 3 Tieren nach präparierender Endotoxininjektion. Abszisse: Zeit in Minuten

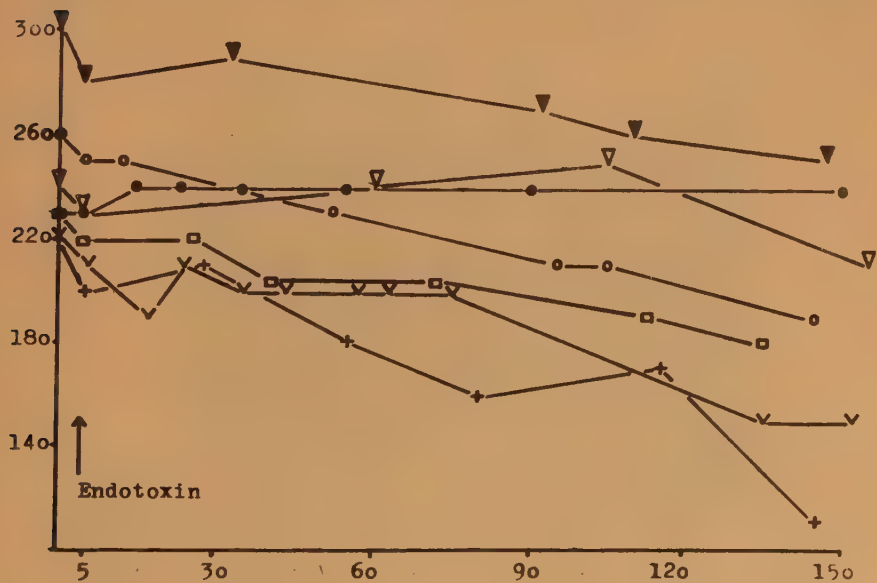
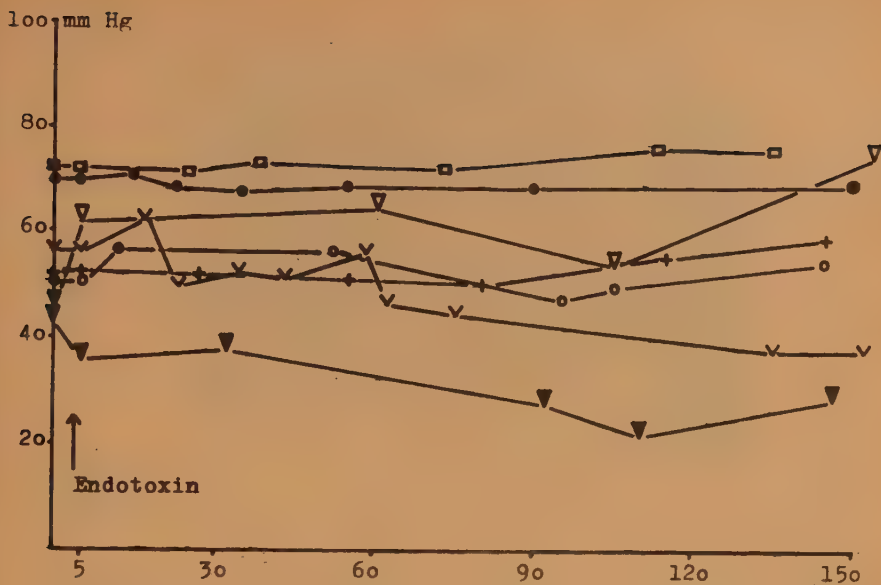


Abb. 4 Arterieller Mitteldruck (oben) und Pulsfrequenz (unten) von 7 Tieren nach auslösender Endotoxininjektion.
Abszisse: Zeit in Minuten

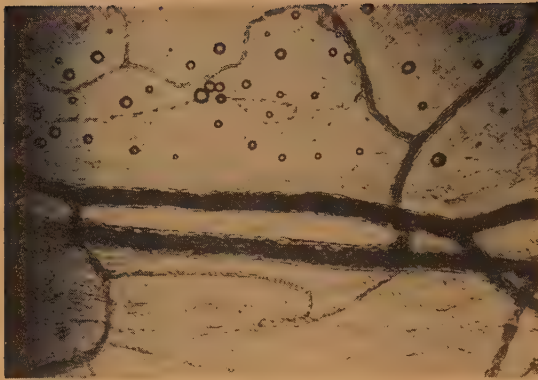


Abb. 5a Intravitalmikroskopisches Normalbild. Typisches Gefäßpaar, Arterie (unten) mit Abgang einer kleineren Arterie, die eine Arteriole zu dem Kapillarnetz in der oberen Bildhälfte abgibt. Links im Bild mündet eine kleine Vene, die aus zwei Venolen entsteht, in die Begleitvene. Das Gefäßpaar begleitet ein kleiner Nerv (unten). Orig. Vergr. 137x

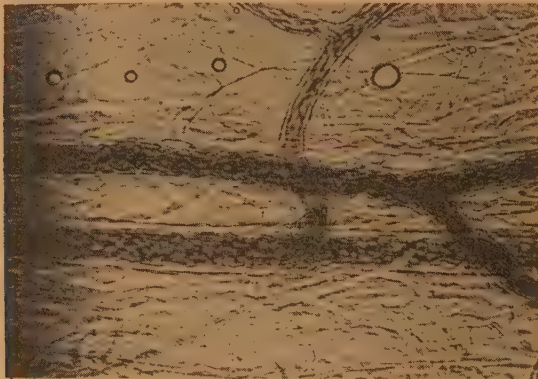


Abb. 5b Ausschnitt aus Abb. 5a. Abgang der kleinen Arterie und Zusammenfluß zweier Venen. An Arterie und Vene sind die Kerne der Adventia-Zellen deutlich zu erkennen. Orig. Vergr. 275x

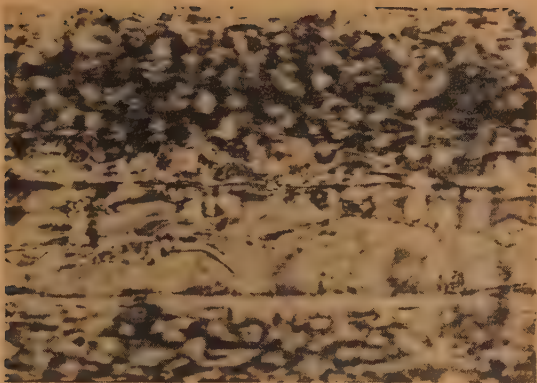


Abb. 6 Leukozyten-"sticking" und beginnende Diapedese bei einem Tier der Gruppe II (nach präparierender Endotoxininjektion). Etwa 35 Minuten nach dem Vorlagern der Schlinge aufgenommen. In Bildmitte ein haftender Leukozyt, der sich abgeplattet hat, daneben zwei haftende Zellen in Kugelform. Rechts im Bild etwas außerhalb der Schärfenebene gerade ausgetretener Leukozyt. Im unteren Bildteil die begleitende Arterie. Orig. Vergr. 687x

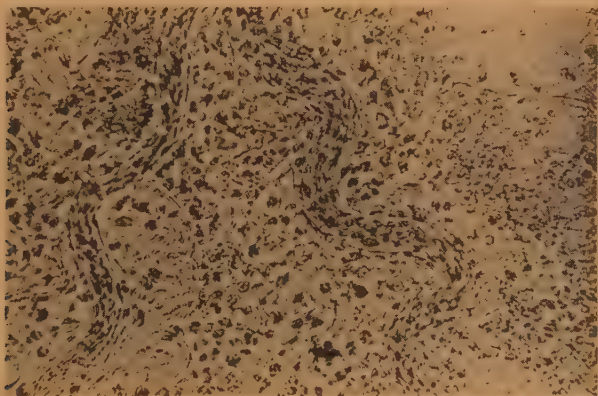


Abb. 7 Tier der Gruppe II nach ca. 140 Minuten Beobachtung. Links im Bild die Arterie, rechts die korrespondierende Vene. Im Mesenterium zahlreiche Leukozyten und Erythrozyten. Geringere Zelldichte in unmittelbarer Nähe der Vene, da die Diapedese bereits nachgelassen hat. Kein Anhalt für intravasale Präzipitate. Orig. Vergr. 275x

Gruppe III (n=44): Tiere nach zweimaliger Endotoxininjektion
(SSP-Anordnung)

Die vasomotorischen Veränderungen erwiesen sich als unabhängig von der Höhe der auslösenden Endotoxindosis.

Typischerweise ließen sich zwei zeitlich getrennte vasomotorische Reaktionen unterscheiden: Unmittelbar nach oder noch während der zweiten Toxininjektion kam es zu einem maximalen Spasmus der Arteriolen und kleinen Arterien, der ca. 30 - 60 Sekunden, in 3 Fällen bis fast 2 Minuten, anhielt. Gleichzeitig verstärkte sich die Darmperistaltik bis zu regelrechten Steifungen, so daß die mikroskopische Beobachtung häufig sehr erschwert und die Mikrophotographie nahezu unmöglich wurde ("Initialspasmus") (Abb. 8a). Nach einer Phase relativer vasomotorischer Ruhe von ca. 5 - 20 Minuten Dauer begannen "rhythmische Kontraktionen" der kleinen arteriellen Gefäße. Während der Kontraktionsphasen, die zunächst eindeutig überwogen, war der Innendurchmesser der Arterien und Arteriolen häufig kleiner als der normaler Kapillaren, so daß zeitweise eine reine Plasmaströmung mit nur einzelnen stark deformierten Erythrozyten vorherrschte (Abb. 8b, 9a,b).

Für die nachgeschalteten Kapillaren resultierte daraus, abhängig vom Kontraktionszustand der zuführenden Arterie, ein mehr oder weniger ausgeprägtes "plasma skimming" oder eine reine Plasmaströmung (sog. Leerlaufen), für die Venolen und kleinen Venen, deren Kaliber sich nur wenig änderte, eine zunächst plasmareiche, verlangsamte Strömung (Abb. 8b), die zunehmend erythrozytenreicher wurde, so daß häufig ein extremes Mißverhältnis im Erythrozytengehalt zwischen korrespondierenden arteriellen und venösen Gefäßen bestand (Abb. 9a,b). Während der folgenden 20 - 50 Minuten nahmen die Phasen mit normalem Gefäßkaliber zu, so daß nach etwa 60 - 80 Minuten die Mikrozirkulation einen weitgehend normalen Eindruck machen konnte. (Abb. 8c) Dieser Gesamteindruck wurde durch das Fehlen eines Leukozyten-"sticking" verstärkt. Die vor der Zweitinjektion deutlich gesteigerte Tendenz der weißen Blutkörperchen, am Endothel zu haften, wurde durch die auslösende Endotoxininjektion voll-

ständig unterdrückt. Injizierte man das Lipopolysaccharid erst zu einem Zeitpunkt, zu dem schon viele Leukozyten haften (etwa 30 Minuten nach dem Vorlagern), so rundeten sich selbst Zellen, die schon länger gehaftet und die typische langgestreckte Tropfenform angenommen hatten, wieder ab und wurden mit dem Blutstrom fortgeschwemmt. Während der gesamten nachfolgenden Beobachtungszeit kam es nur bei 8 der 44 Tiere zu einem erneuten, wenig ausgeprägten "sticking" gegen Versuchsende mit einer geringen Leukodiapedese (3 Fälle).

Die eingreifenden Veränderungen der Vasomotion, wie sie kapillarmikroskopisch zu beobachten waren (Abb. 10a-c), hatten keinen sicheren Einfluß auf den gleichzeitig gemessenen arteriellen Mitteldruck. Wie aus Abb. 4 hervorgeht, kam es zu größeren Änderungen des Drucks bei 5 der 7 Tiere, die jedoch nicht gleichsinnig verliefen. Dagegen beobachtete man ziemlich konstant einen Abfall der Pulsfrequenz (Abb. 4).

Während oder kurz nach dem "Initialspasmus" beobachteten wir bei 25 Tieren Thrombozyten-Aggregate. Diese Gebilde hatten nur eine geringe Tendenz, am Endothel zu haften. Sie behinderten die Mikrozirkulation nur so lange, bis es der vis a tergo gelang, die zähplastischen Massen durch die Kapillaren hindurchzupressen. Gelegentlich blieben sie jedoch an Einmündungsstellen oder Verzweigungen etwas länger haften (Abb. 11a,b). Die Endothelbezirke, die längere Zeit in Kontakt mit den aggregierten Thrombozyten waren, ließen nach deren Weitertransport keine Besonderheit erkennen. Es kam zu keinem Haften von Blutzellen.

Durchschnittlich 110 (45-130) Minuten post injektionem traten wiederum Thrombozytenaggregate auf. Diese waren jedoch sehr viel kleiner und erreichten höchstens die Größe eines Leukozyten. Sie hafteten sehr rasch am Endothel der Venolen und kleinen Venen, gelegentlich auch an der Wand kleiner, sehr langsam durchströmter Arterien, von der sie allerdings in den meisten Fällen wieder losgerissen wurden. Diese sehr kleinen Thrombozytentromben bildeten den "Kristallisationskern" für Abscheidungstromben, die durch Apposition weiterer aggregierter Plättchen und Einzelthrombozyten schnell wuchsen (Abb. 12). An der Thrombusober-

fläche und besonders im Winkel zwischen ihr und der Gefäßwand wurden nach einer unterschiedlich langen Latenzzeit fädige Strukturen sichtbar, die den Thrombus am Gefäß zu verankern schienen. Diese Gebilde wurden als intravasale Gerinnsel bezeichnet (Abb. 13, 14, 15). Ihr Auftreten war deutlich dosisabhängig. So konnten wir sie nur bei 2 Tieren beobachten, die 0,1 mg/kg Endotoxin als auslösende Injektion erhalten hatten, gegenüber 10 Tieren, denen wir die 10-fache Dosis injiziert hatten.

Die intravasalen Gerinnsel waren fast ausschließlich auf den venösen Teil der Endstrombahn beschränkt, nur in 2 Fällen konnten wir wenig ins Lumen vorspringende, großflächig aufsitzende Gerinnsel in kleinen Arterien ausmachen, in denen eine reine, stark verlangsamte Plasmaströmung herrschte. Auch die Kapillaren waren kaum Sitz von Gerinnseln, allerdings waren an unserem Beobachtungsobjekt nach etwa 90 Minuten Vorlagerung zahlreiche Kapillaren nicht mehr durchströmt, da sich aus unbekannter Ursache die Endothelien in einem kurzen Streckenabschnitt aufeinandergelegt hatten. Zu beiden Seiten der Verschlussstelle lief das Lumen konisch zu. Ein verschließender Thrombus oder Embolus konnte nie beobachtet werden. Die Durchblutung erfolgte über sog. "preferential channels".

War die Häufigkeit der intravasalen Gerinnsel deutlich dosisabhängig, so ergab die Verteilung der petechialen Blutungen ein nahezu umgekehrtes Bild. Sie waren am häufigsten und am stärksten ausgeprägt bei den Tieren der Untergruppe 1, denen 0,1 mg/kg Endotoxin gegeben worden war (9 von 11 Fällen). Dagegen zeigten nur 14 von 20 Tieren der Untergruppe 2 (0,5 mg/kg Endotoxin) und 8 von 13 der Untergruppe 3 (1,0 mg/kg Endotoxin) hämorrhagische Erscheinungen. Wie die intravasalen Gerinnsel, so traten auch die petechialen Blutungen ausschließlich am venösen Teil der terminalen Strombahn auf, Kapillaren und arterielle Gefäße wurden nie betroffen. Die Blutungen erfolgten als sog. Kugelblutung (WITTE), wobei aus einer eng umschriebenen Stelle in der Gefäßwand die Erythrozyten im Schwall herausgeschleudert wurden. Die Gefäßwandläsion verschloß sich ohne nachweisbare

Beteiligung zellulärer Blutbestandteile, insbesondere kam es nicht zur Ausbildung eines Thrombus. Aus derselben Läsion konnte es wiederholt bluten. Während des Blutungsvorgangs war die Strömung in dem betroffenen Gefäß praktisch nicht beeinflusst (Abb. 16, 17).

Stasen traten bei 9 Tieren auf. In 4 Fällen konnte ein kleines experimentelles Trauma als Ursache wahrscheinlich gemacht werden. Da auch in den anderen 5 Fällen die Stasen jeweils nur einen Gefäßbezirk betrafen, während die übrigen Veränderungen stets an verschiedenen Stellen des Präparats nachweisbar waren, glauben wir, daß sie ebenfalls durch eine unerkannte exogene Schädigung hervorgerufen wurden. Stasen waren jedenfalls keine typische Erscheinung bei unseren Versuchstieren.

Völlig unerwartet war das Fehlen eines echten "blood sludge"-Phänomens, wenn man die verstärkte Geldrollenbildung bei Strömungsverlangsamung definitionsgemäß außerachtläßt (Abb. 10c). In den Fällen stärkster Strömungsverlangsamung bei ausgedehnter intravasaler Gerinnselbildung (Abb. 13, 14) fehlte sogar die Geldrollenformation der Erythrozyten.

Insgesamt 13 der 44 Versuchstiere überlebten die zweite Endotoxininjektion um mehr als 24 Stunden und wurden getötet. Eine sichere Beziehung zwischen auslösender Endotoxindosis und Überlebenszeit ließ sich aus unseren Ergebnissen nicht ablesen. Ebenso war die Frequenz der für das SSP als charakteristisch angesehenen bilateralen Nierenrindennekrosen bei den Tieren der Untergruppe 3 nur geringfügig höher als in den beiden anderen Untergruppen, die 0,1 mg/kg bzw. 0,5 mg/kg Endotoxin erhalten hatten.

Der Lokalfund an der vorgelagerten Darmschlinge war noch schwerer als bei den Tieren der Gruppe II. Die intravitalmikroskopisch nachweisbaren Blutungen, die allenfalls gerade makroskopisch sichtbar waren, hatten zugenommen. Pankreas, Mesenterium und Darm waren von petechialen Blutungen übersät. Das Mesenterium war verdickt, meist gelblich verfärbt und undurchsichtig mit ausgedehnten fibrinösen Auflagerungen. Häufig bestand ein geringgradiger, trüb-seröser Ascites. Die übrigen Darmanteile waren makroskopisch weitgehend unauffällig bis auf spärliche

petechiale Blutungen in angrenzenden, nicht vorgelagerten Bezirken.

Die Ergebnisse der Gruppe III sind in den folgenden Tabellen zusammengefaßt.

Tabelle 1: Kapillarmikroskopische Veränderungen

Untergruppe	1 (n=11) AI ⁺ :0,1mg/kg	2 (n=20) AI:0,5mg/kg	3 (n=13) AI:1,0mg/kg
Initialspasmus	4	9	7
Rhythm. Kontraktionen	7	15	9
Leukozyten-"sticking"	3	4	1
Leukozyten-Diapedese	2	1	0
Thrombozyten-Aggregate	4	11	10
Intravasale Gerinnsel	2	10	10
Petechiale Blutungen	8	14	8
Stasen	2	5	2

Tabelle 2: Überlebenszeit

bis 6 Stunden	3	4	4
6 - 24 Stunden	4	10	6
über 24 Stunden	4	6	3

Tabelle 3: Pathologisch-anatomische Veränderungen

Lungenblutungen	4	12	9
Nierenrindennekrosen	5	10	8

⁺AI: Auslösende Endotoxininjektion

Abb. 8a



Abb. 8b

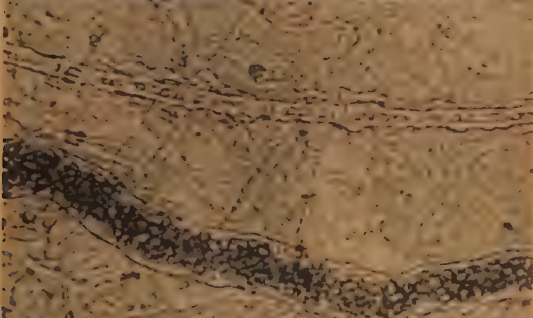


Abb. 8c



Abb. 8a Nachlassender "Initialspasmus". Arterie (oben) eng, Vene plasmareiche Strömungsverlangsamung. SSP ca. 1 Minute nach 0,5 mg/kg Endotoxin als auslösende Injektion. Orig. Vergr. 275x

Abb. 8b Dasselbe Gefäßpaar ca. 35 Minuten post injectionem Zunahme des Erythrozytengehalts in der Vene, weitere Strömungsverlangsamung. Arterie maximal eng. Orig. Vergr. 275x

Abb. 8c Dasselbe Gefäßpaar an anderer Stelle ca. 70 Minuten nach auslösender Injektion. Strömung nur mäßig verlangsamt. Normales arterielles und venöses Gefäßkaliber. Orig. Vergr. 275x



Abb. 9a Maximaler Spasmus der Arterie (oben). Vene weit und erythrozytenreich, Strömung verlangsamt. SSP ca. 55 Minuten nach 0,5 mg/kg Endotoxin. Orig. Vergr. 275x



Abb. 9b Dasselbe Gefäßpaar ca. 60 Minuten post injectionem. Maximaler Spasmus der Arterie. Man erkennt deutlich die rosenkrantzartig vorspringenden, kontrahierten Muskelwülste. Fast reine Plasmaströmung. In der Vene erythrozytenreiche Strömungsverlangsamung bei erhaltenem Plasmarandsaum. Orig. Vergr. 687x

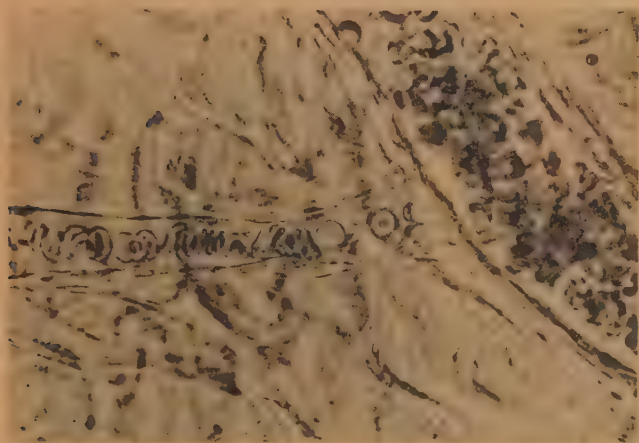
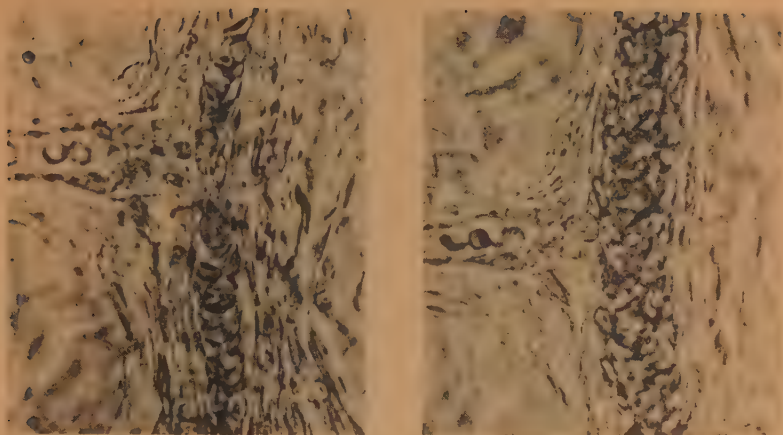


Abb. 10a-c Verschiedene Kontraktionszustände einer kleinen Arterie mit Abgang einer Sphinkter-Kapillare. SSP, auslösende Toxindosis 0,5 mg/kg. Orig. Vergr. 687x

Abb. 10a (oben links). Submaximaler Spasmus der Arterie. Ein Erythrozyt passiert unter starker Verformung den Sphinkter-Kanal. 95 Minuten nach auslösender Injektion.

Abb. 10b (oben rechts). 6 Minuten später. Ein Leukozyt blockiert den Abgang. Er passiert schließlich unter stärkster Deformierung. Mittlerer Kontraktionszustand.

Abb. 10c (unten). Weitere 17 Minuten später. Arterie weit, Strömung stark verlangsamt, ausgeprägte Geldrollenbildung der Erythrozyten. Der verschlossene Sphinkter wulstet sich in das Kapillarlumen vor.



Abb. 11a Thrombozytenaggregat reitet auf dem Sporn einer Arterienverzweigung und behindert temporär die Mikrozirkulation. SSP ca. 3 Minuten nach auslösender Injektion von 1,0 mg/kg Endotoxin. Orig. Vergr. 687x

Abb. 11b Mehrere Thrombozytenaggregate in Arterie, Arteriolen und Kapillaren (rechter Bildrand). Selbes Tier wie in Abb. 11a. ca. 4 Minuten post injectionem. Orig. Vergr. 687x

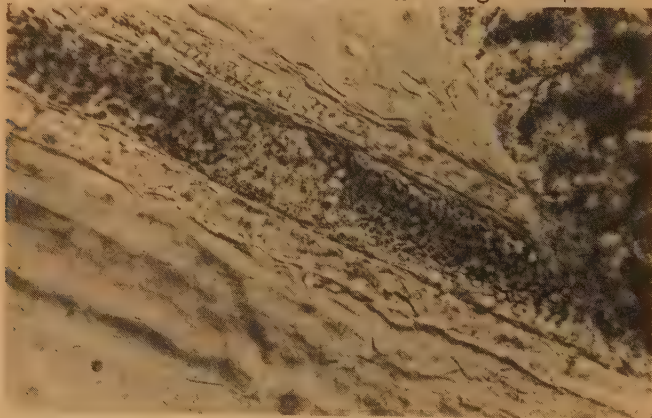


Abb. 12 Thrombozytenthrombus in größerer Vene, das Lumen fast verschließend. Rechts im Bild periphere Pankreasläppchen. SSP ca. 130 Minuten nach 0,5 mg/kg Endotoxin. Orig. Vergr. 275x

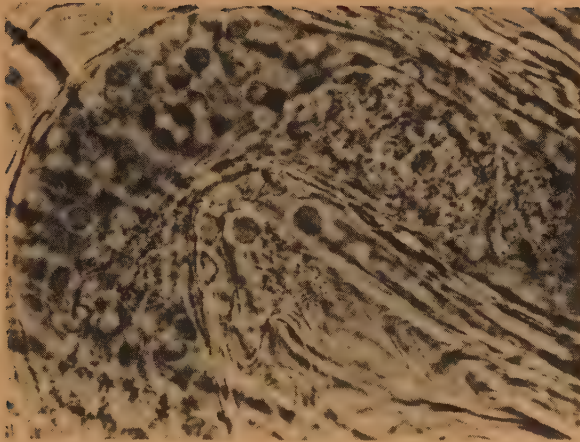


Abb. 13 Beidseits des Krümmungsscheitels einer Vene Thrombozyten-thromben, die durch Fibrinfäden miteinander verbunden sind. Erythrozytenarme, stark verlangsamte Strömung, keine Erythrozytenaggregation ("sludge"). Im Original Plasma infolge Hämolyse rötlich verfärbt. SSP ca. 50 Minuten nach auslösender Endotoxindosis von 1,0 mg/kg. Orig. Vergr. 687x

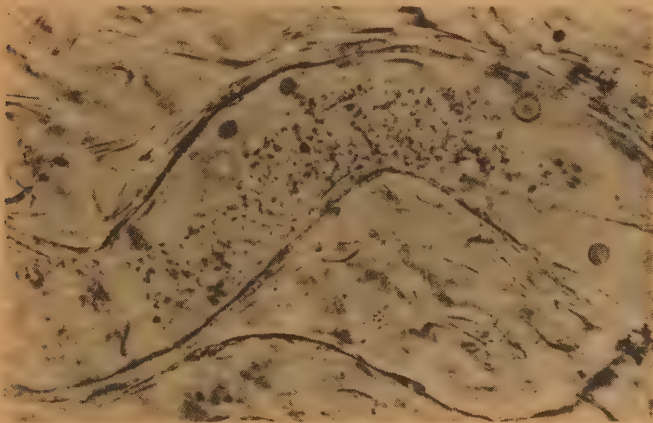


Abb. 14 Gleiches Tier wie in Abb. 13. Mesenterialvene mit intravasalem Gerinnsel. Am rechten Bildrand Fibrinfäden erkennbar. SSP ca. 70 Minuten post injectionem. Orig. Vergr. 687x

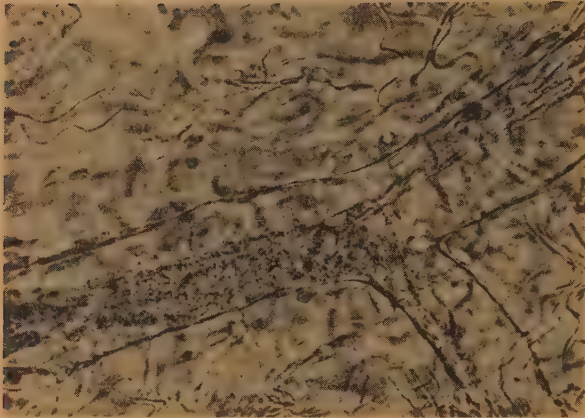


Abb. 15a Ausgedehnte fibrinreiche Gerinnselbildung in zwei Venen, die weit über den im Bild wiedergegebenen Ausschnitt reicht. SSP, 130 Minuten nach auslösender Injektion von 1 mg/kg Endotoxin. Orig. Vergr. 275x

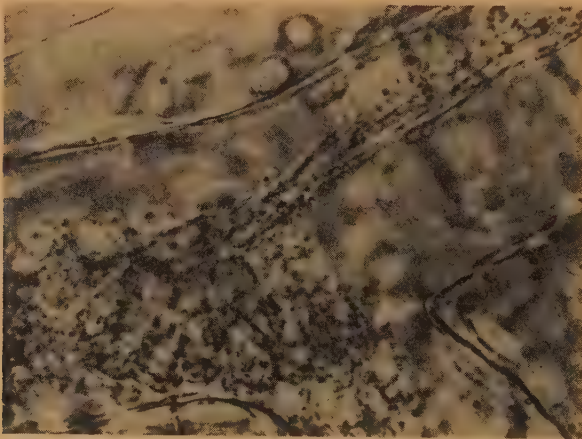


Abb. 15b Ein Ausschnitt aus Abb. 15a in stärkerer Vergrößerung. Man erkennt die innige Verbindung von Thrombozyten und Fibrinfäden. Im leicht rötlich tingierten, stagnierenden Plasma einzelne frei schwimmende, geschwollene Thrombozyten. Orig. Vergr. 687x

Die Abbildungen 16a-f stammen von einem Tier, das 0,1 mg/kg Endotoxin erhalten hatte. Es sind verschiedene Stadien einer schweren hämorrhagischen Reaktion zu sehen.

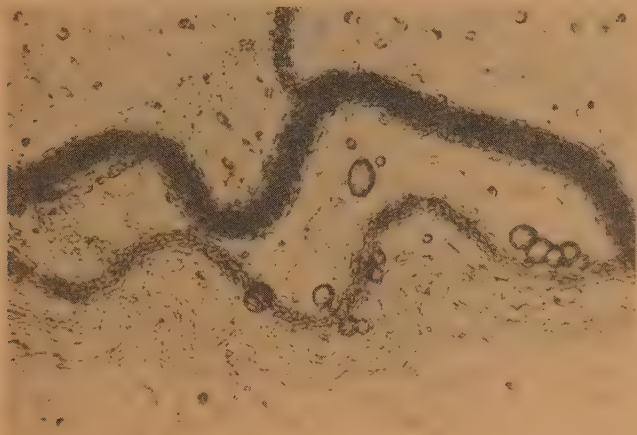


Abb. 16a Ein Gefäßpaar mit begleitendem Nerv (unten). Um die Arterie einzelne Fettzellen. Sehr geringe Leukodiapedese, mäßige Strömungsverlangsamung in Arterie und Vene. 55 Minuten nach auslösender Injektion. Orig. Vergr. 137x

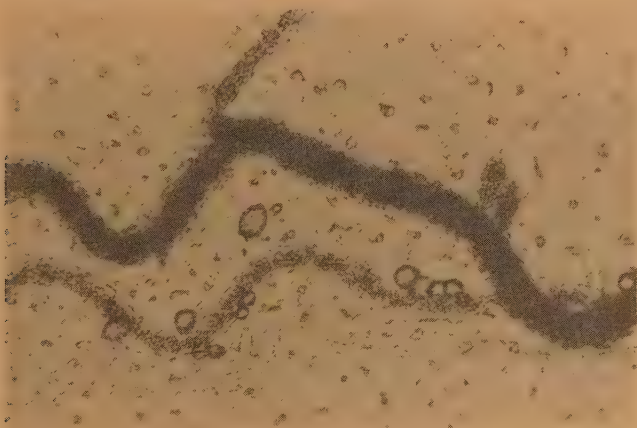


Abb. 16b Dieselbe Stelle 20 Minuten später. Geringe Zunahme der Leukodiapedese, deutliche Zunahme der Strömungsverlangsamung. Kleine petechiale Blutung an der Vene im rechten Bildteil. Die großen, dunklen, rundlich-ovoiden Zellen im Mesenterium stellen in der Mehrzahl abgerundete und geschwollene Bindegewebszellen dar. Orig. Vergr. 137x

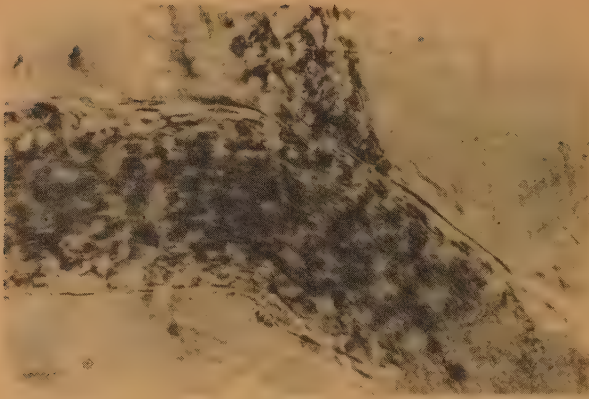


Abb. 16c Die stärkere Vergrößerung der Blutungsstelle zeigt, daß sich am Verschuß der Läsion keine zellulären Blutbestandteile beteiligen. Zum Zeitpunkt der Aufnahme steht die Blutung. 75 Minuten nach der auslösenden Injektion. Orig. Vergr. 687x

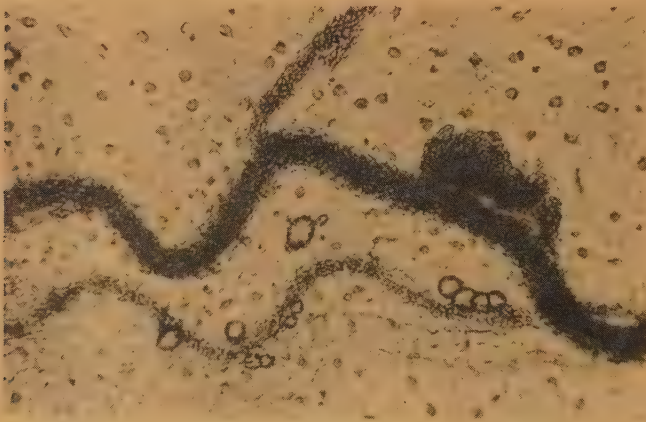


Abb. 16d Erneute Blutung aus derselben Gefäßwandläsion 120 Minuten nach der auslösenden Injektion. Orig. Vergr. 137x

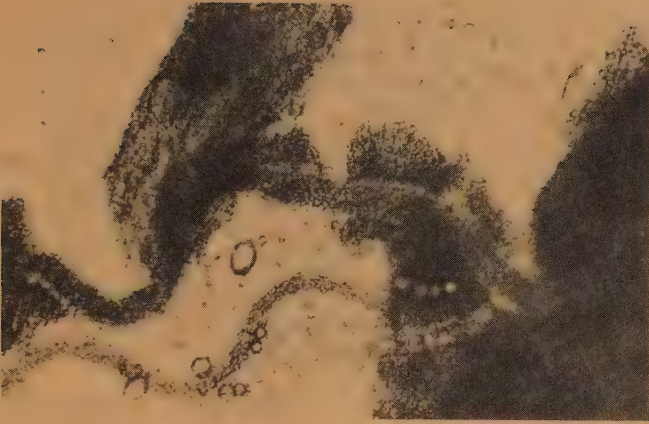


Abb. 16e 145 Minuten nach der auslösenden Injektion. Aus zahlreichen eng umschriebenen Läsionen der Venenwand hat es massiv geblutet. Man erkennt, wie weit die Erythrozyten ins Interstitium geschleudert wurden. Orig. Vergr. 137x

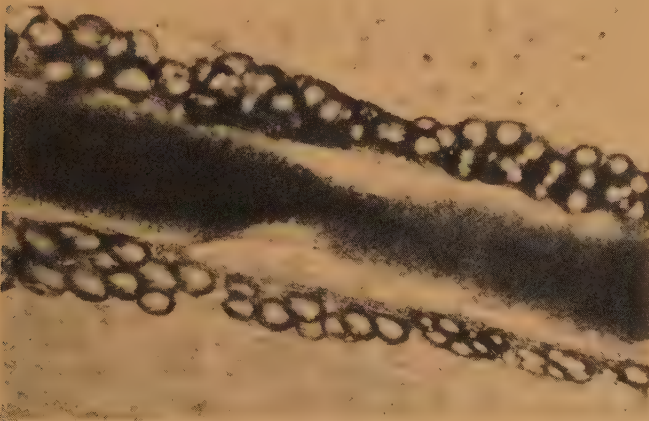


Abb. 16f Ein mesenteriales Lymphgefäß desselben Tieres angefüllt mit Erythrozyten. In Bildmitte ist das eine Segel einer Lymphgefäßklappe zu erkennen. 115 Minuten nach der auslösenden Injektion. Orig. Vergr. 137x

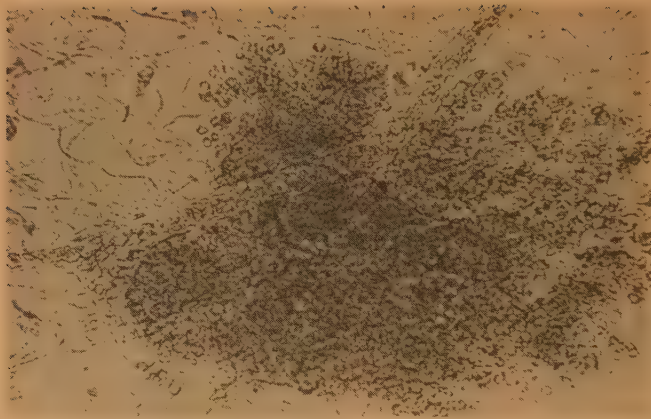


Abb. 17 Typische größere "Kugelblutung" an der Einmündung einer Venole in eine kleine Sammelvene. Plasmareiche Strömungsverlangsamung in der Vene, einzelne Plasmalücken in der Venole im linken unteren Bildteil. Keine intravasalen Präzipitate, kein "blood sludge". SSP, 110 Minuten nach einer auslösenden Endotoxindosis von 0,5 mg/kg. Orig. Vergr. 275x

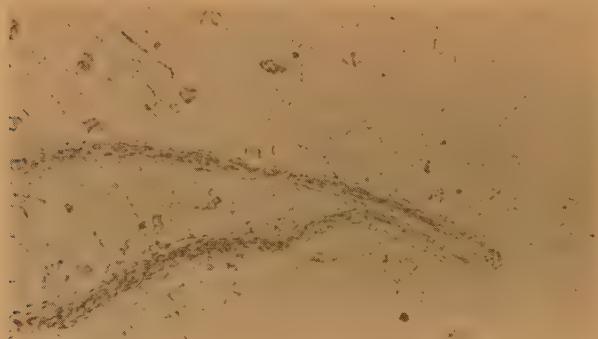


Abb. 18 Terminale Arteriole (links oben), die haarnadelförmig in eine Venole umbiegt. Die am Krümmungsscheitel abgehende Kapillare ist außerhalb des Bildes verschlossen. Im Mesenterium große, ovoide Zellen, in ziemlich regelmäßigen Abständen ohne perivaskuläre Anhäufung. Etwas unterhalb der Mitte des rechten Bildrandes eine Zelle, die noch weitgehend die ursprüngliche polygonale Form erkennen läßt. SSP, 65 Minuten nach auslösender Injektion von 0,1 mg/kg. Orig. Vergr. 275x

IV. Diskussion

Unsere Untersuchungen zeigen, daß der auslösenden Endotoxininjektion beim SANARELLI-SHWARTZMAN-Phänomen typischerweise zwei zeitlich getrennte vasomotorische Reaktionen folgen, die vorstehend als "Initialspasmus" und "rhythmische Kontraktionen" bezeichnet wurden.

Sie bestätigen bezüglich der "rhythmischen Kontraktionen" die Beobachtungen von PINKSTONE (135), DELAUNAY et al. (40, 41), BOQUET et al. (11) und ZWEIFACH et al. (204). DELAUNAY und Mitarbeiter beschrieben identische starke, arterielle Kontraktionen am Mesenterium Typhus-Endotoxin vergifteter Ratten und Meer-schweinchen, die erst terminal in eine allgemeine Gefäßdilatation übergingen. Die Kaliberschwankungen an Venolen und Venen waren wie bei unseren Versuchstieren wesentlich schwächer. Die geringen Kaliberschwankungen der venösen Seite deuten wir als druckpassive Weitenänderungen infolge des stark wechselnden Blutangebots. Eindeutige Venospasmen konnten wir nie beobachten. Auch DELAUNAY et al. (42) faßten die Mikrozirkulationsstörung als Ergebnis der starken arteriellen Vasokonstriktion auf. Die Kontraktionswellen bestanden ebenfalls nicht an allen Gefäßen gleichzeitig, so daß stagnierende und gut durchströmte Bezirke nebeneinander vorlagen (43).

Ähnliche Veränderungen der spontanen Vasomotorik beschrieben ZWEIFACH et al. (204) beim letalen Endotoxinschock an der Ratte-Mesoappendix: Arteriolen und präkapilläre Sphinkteren öffneten und schlossen sich regellos während der ersten 15-20 Minuten. Nach 60 Minuten erschien das Kapillarbett normal, dann verlangsamte sich die Strömung, besonders in den Venolen, ohne meßbare Kaliberänderung der Arteriolen oder Präkapillaren. Drei Stunden post injectionem war jede Vasomotion erloschen. Lediglich die lokale Applikation von Adrenalin oder Noradrenalin führte zu anhaltenden Venospasmen, während die arteriellen Gefäße sich refraktär verhielten. Diese Umkehr des "Reaktivitätsgradienten" war - weniger ausgeprägt - auch beim hämorrhagischen Schock zu beobachten (204, 205).

Dagegen beschrieben HUGUES et al. (87), bzw. LECOMTE et al. (112) beim lokalen SHWARTZMAN-Phänomen am Kaninchenmesenterium während der ersten 30 Minuten nach auslösender Injektion keine Änderung der spontanen Vasomotion.

Eine dem "Initialspasmus" vergleichbare vasomotorische Reaktion wurde von den Lebendbeobachtern bisher nicht beschrieben. Dagegen konnten GILLENWATER et al. (60) nach lokaler intraarterieller und systemischer intravenöser Endotoxininjektion eine zweiphasische Vasokonstriktion an der Hundeniere nachweisen, die zeitlich gut mit der von uns beobachteten übereinstimmt. Unmittelbar nach der Injektion stieg der Druck in der art. renalis steil an. Bei systemischer Applikation erreichte der Nierengefäßwiderstand durchschnittlich nach 28 Sekunden sein Maximum und fiel meist innerhalb 50 Sekunden auf normale Werte ab. Nach 5 - 10 Minuten folgte eine stärkere, anhaltende Vasokonstriktion, die durch Vorgabe von Phentolamin verhindert werden konnte. Das Maximum der zweiten renalen Vasokonstriktion koinzidierte mit dem Abfall des Systemdrucks (60). Die Blockade der Katecholaminwirkung ließ den "Initialspasmus" unbeeinflusst. Danach wird wahrscheinlich, daß die von uns als "rhythmische Kontraktionen" bezeichnete vasomotorische Reaktion katecholaminbedingt ist, zumal nach ROSENBERG et al. (157) zur selben Zeit der Katecholaminspiegel stark ansteigt.

Auch GAMSTÄTTER (56) konnte bei Messung von Druck, Stromstärke und Ventrikelleistung mittels elektromagnetischem Flowmeter in der Aorta ascendens des Hundes unmittelbar nach Endotoxininjektion eine kurze hypertone Reaktion nachweisen, die mit einem Anstieg von Stromstärke und Leistung einherging. Erst danach fielen alle Meßwerte ab. Der Blutdruck erreichte 4 - 6 Minuten post inj. sein Minimum, der Flow war zur selben Zeit noch stärker vermindert, woraus sie auf eine Zunahme des relativen gesamten Strömungswiderstandes schloß.

Auch nach unseren Beobachtungen wäre eine initiale Blutdruck-erhöhung infolge Widerstandserhöhung bei verengten Arterien und Arteriolen zu erwarten gewesen. Die Messungen in der art. femo-

ralis ergaben jedoch übereinstimmend mit ZWEIFACH et al. (204) keine signifikanten Änderungen des integrierten Mitteldrucks unmittelbar nach Endotoxingabe. Dabei ist zu berücksichtigen, daß die Ausgangswerte unserer Tiere mit 45 - 75 mmHg erheblich unter denen von Normaltieren lagen. Vermutlich trugen dazu das chirurgische Trauma der Laparotomie und die Vorlagerung einer Darmschlinge mit der unvermeidlichen Irritation der Mesenterialwurzel allein durch die Spontanmotorik der vorgelagerten Schlinge wesentlich bei, die bei den Versuchstieren zunächst wesentlich lebhafter als bei den beiden Kontrollserien war. Die meist beim Hund beobachtete typische biphasische Druckkurve mit scharfem initialen Abfall, Erholung bis nahe dem Ausgangswert und konsekutivem allmählichem Absinken bis zum Exitus (21, 59, 73-76, 103, 108, 110, 116, 157, 175), konnten wir in keinem Fall reproduzieren. Auffallend war jedoch die regelmäßig zu beobachtende Abnahme der Pulsfrequenz.

Nach GILLENWATERS (60) Beobachtungen ist der "Initialspasmus" wahrscheinlich nicht katecholaminbedingt. Dagegen scheint die durch Endotoxin ausgelösten Histamin- und Serotoninfreisetzung aus Thrombozyten ursächlich von Bedeutung zu sein. Beide Amine erreichen schon 15 Sekunden nach Endotoxininjektion Spitzenkonzentrationen im plättchenfreien Kaninchenplasma (38, 39). Histamin ist bei Nagern ein starker Vasokonstriktor (49, 185, 186), so daß es sich als Ursache für den "Initialspasmus" anbietet. Parallel zum Anstieg der Amine fällt die Plättchenzahl ab und erreicht ca. 60 Sekunden post inj. ihr Minimum mit etwa 10% des Ausgangswertes (39), während zur selben Zeit die Plättchenfaktor-3-Aktivität steil ansteigt (85).

Wie unsere Beobachtungen ergaben, treten zu diesem Zeitpunkt zahlreiche Thrombozytenaggregate in der terminalen Strombahn auf und bilden ein temporäres Strömungshindernis. Sie werden wahrscheinlich in der peripheren Lungenstrombahn sequestriert und sind somit teilweise verantwortlich für die akute Widerstandserhöhung im kleinen Kreislauf (108, 110). Bemerkenswert erscheint uns, daß diese Aggregate, die sich wie Emboli verhielten, nur lockeren Kontakt zum Gefäßendothel hatten, das

nach dem Verschwinden der Plättchenaggregate völlig unauffällig war. Möglicherweise spielt hier das Serotonin selbst eine Rolle, da BAUMGARTNER et al. (5) zeigen konnten, daß es und seine Vorstufen die Ausbildung künstlicher Abscheidungsthrombosen beim Kaninchen zu hemmen vermögen. In gleichem Sinne dürfte auch der Plättchenfaktor 3 wirken, dem man eine Endothelschutzfunktion zuschreibt (45, 137). Kapillarmikroskopisch ließ sich zu diesem Zeitpunkt auch keine Störung der Gefäßwandschrankenfunktion nachweisen, obwohl nach CHIEN et al. (19, 20) bereits kurze Zeit nach Endotoxininjektion eine erhöhte Gefäßpermeabilität für Makromoleküle besteht und MAJNO et al. (124, 125) schon 1 Minute nach lokaler Histamin- oder Serotoninapplikation eine erhöhte Durchlässigkeit der Venolen und kleinen Venen nachgewiesen hatten. Gefäßpermeabilität und "Klebrigkeit" des Endothels scheinen ebenso wenig korreliert zu sein wie Permeabilität und Fragilität (35, 36), denn durch die auslösende Endotoxininjektion beim SSP wurde das Leukozyten-"sticking" wieder rückgängig gemacht. Dies werten wir als Indiz für eine intakte "endocapilläre-plasmatische Grenzschicht" (Synonyme: endo-endothelialer Film, endocapillärer Eiweißfilm, endocapillary layer etc.). Allerdings besitzen wir trotz zahlreicher Beobachtungen (2, 4, 13, 23, 27, 47, 55, 64, 65, 91, 93, 96, 121, 122, 126, 136, 148, 162, 179, Übersicht bei 93) nur wenig gesicherte Vorstellungen über die ursächlichen Bedingungen der Haftreaktion und Emigration von Leukozyten, in der leukozytäre, endotheliale, rheologische und möglicherweise hormonale (64) und gerinnungsphysiologische (2, 55, 64, 65, 121, 122) Faktoren in vielfältiger Weise wirksam sind. Die Mehrzahl der Autoren sieht in einer Endothelalteration unbekannter Natur das Primum movens (65, 93, 126, 162). Jüngst konnten BRANEMARK und EKHOLM (13) in einer kombinierten vital- und elektronenoptischen Studie nachweisen, daß der "sticking"-Reaktion nicht ein bloßes Haften, womöglich unter Zwischenschaltung einer "Haftsubstanz", zugrundeliegt, sondern die haftende Zelle durch pseudopodienartige Vorstülpungen im Endothelzytenplasma verankert ist. Dies galt für alle Blutzellen (13).

Auch MARCHESI (162) hält den von ihm beobachteten Abstand zwischen haftenden Leukozyten und Endothel eher für einen Artefakt. Demnach ist beim "sticking" der weißen Blutkörperchen, wie wir sie bei unseren Versuchen am Ende der präparatorischen SHWARTZMAN-Phase sahen, die endocapilläre plasmatische Grenzschicht mit Sicherheit an vielen Stellen unterbrochen. Bei der Beurteilung der nachfolgenden massiven Leukodapedese ist zu berücksichtigen, daß zu dieser Zeit eine mäßige Thrombozytopenie und eine Leukozytose (128) durch Ausschwemmen von Zellen aus dem postmitotischen Knochenmarks-Pool (71) besteht. Diese Zellen enthalten häufig vermehrt metachromatische, cytoplasmatische Granula (MCG), in denen u.a. ein stark basisches Protein nachweisbar ist (81). Wie FRIMMER und HEGNER (52) sowie JANOFF und ZWEIFACH (97) zeigten, vermögen basische Polypeptide bzw. Proteine emigrationsfördernd zu wirken.

Seit den Untersuchungen von COPLEY (30, 31, 32, 34, 35, 36), WITTE (192-94, 196, 197), HAUCK und SCHRÖER (69, 167) werden in der endocapillären-plasmatischen Grenzschicht, deren Existenz elektronenmikroskopisch bewiesen ist (12), über deren Natur jedoch gegensätzliche Ansichten vertreten werden (30-36, 98, 105, 118, 119, 156), "latente" Gerinnungs- und fibrinolytische Vorgänge angenommen, deren Gleichgewicht für die physiologische Permeabilität und Fragilität bedeutsam ist. Verminderte Gerinnbarkeit riefte hiernach über eine Schwächung dieser Schicht erhöhte Permeabilität und/oder Fragilität hervor. Umgekehrt wären hyperkoagulable Zustände mit erhöhter Resistenz und verminderter Permeabilität verbunden. Unter diesem Gesichtswinkel ließe sich auch die Bevorzugung der venösen Seite der terminalen Strombahn bei der Haftreaktion, den intravasalen Gerinnseln und den Blutungen erklären, denn die endokapilläre Schicht ist in diesem Teil des Kapillarbettes ungleich schmaler als auf der arteriellen Seite (32, 34), wobei die höhere fibrinolytische Aktivität der Venenwand (183), die Strömungsverlangsamung per se und die damit verbundene Viskositätserhöhung des Blutes (22) eine Rolle spielen mögen.

Ebenso würde das Haften von Leuko- und Thrombozytenaggregaten in den arteriellen Gefäßen der Lungenperipherie wenige Minuten nach einer Endotoxininjektion (108, 110) durch deren hohe

fibrinolytische Aktivität verständlich (105).

Die von uns am Ende der präparatorischen Phase beobachtete starke Leukodiapedese ist somit möglicherweise bedingt durch das Zirkulieren besonders emigrationsfreudiger (MCG)-Leukozyten bei gleichzeitiger Schwäche der endocapillären-plasmatischen Grenzschicht infolge Thrombozytopenie, bei welcher der normalerweise vorhandene Abstand zwischen Blutzellen und Endotheloberfläche (150) nicht nachweisbar ist (80). Das klinische Korrelat wäre eine verminderte Kapillarresistenz, die für die präparatorische Phase des lokalen SHWARTZMAN-Phänomens gesichert ist (3, 57, 58, 79).

Zur Manifestation der "sticking"- und Emigrationstendenz bedurfte es in allen Fällen der Einwirkung des unspezifischen experimentellen Reizes, wobei der Berieselung mit Tyrode-Lösung einerseits und der Beleuchtung mit einer starken Lichtquelle andererseits besondere Bedeutung zukommen mag, da schon sehr kurze UV-Licht-Stimuli (64, 65) oder die Injektion steriler physiologischer NaCl (89) eine mäßige Leukodiapedese hervorrufen.

Die Verhinderung von Adhäsion und Emigration durch die zweite Endotoxininjektion beim SSP sehen wir als Folge der Freisetzung prokoagulanter Substanzen mit "Endothelschutzwirkung" an. Diese Funktion erscheint zumindest für den Plättchenfaktor 3 gesichert (45, 99, 119, 137).

Im Widerspruch dazu stehen viele Beobachtungen, wonach die erstmalige Endotoxininjektion in der Regel einen - meist vorübergehenden - "sticking"-Effekt hat (14, 166, 187, 198), ebenso wie die lokale (1, 111, 139) oder allgemeine (16) Anaphylaxie und die lokale Thrombin- (86), Hyaluronidase- (202) oder Bakterien-Applikation (148) sowie jedes lokal wirksame Trauma (203). Dagegen kann ein bestehendes Leukozyten-Haften durch die intravenöse Gabe von Colitoxin (93) oder leblosen Krankheitskeimen (23) schlagartig unterbrochen werden, und es erfolgt trotz fortbestehendem lokalen Reiz kein erneutes Haften (93). Hohe Dosen Typhus-Endotoxin vermögen jedoch die Diapedese primär zu hemmen (40, 41). Dabei ist

interessanterweise die Kapillarresistenz stark erhöht (40).

Die für das SSP besonders charakteristischen intravasalen Gerinnsel und die Hämorrhagien traten bei unseren Tieren frühestens 50 Minuten, meist aber zwischen 90 und 130 Minuten post injectionem auf. Die Gerinnselbildung ging den Blutungen in der Regel voraus. Im Einzelfall konnte sich die Reihenfolge jedoch umkehren und Blutungen ohne Gerinnselbildung auftreten.

Beide Phänomene waren am venösen Schenkel der terminalen Strombahn lokalisiert, bevorzugt an Verzweigungen und starken Krümmungen (69, 172, 173, 192, 193, 194). Engere örtliche Zusammenhänge fehlten dagegen. Weder waren Gefäßwandbezirke, aus denen es geblutet hatte, Sitz von Gerinnseln - etwa im Sinne eines hämostatischen Pfropfes (100, 146) - , noch war die Gefäßwand durch die Endothelläsion im Bereich der Gerinnsel (127) für Hämorrhagien prädisponiert. Eine massive Thrombosierung verhinderte im Gegenteil meist jede Blutung aus dem betroffenen Gefäß. Mit THOMA (179) sind wir der Ansicht, daß "die treibende Kraft, welche die Zellen aus der Gefäßlichtung in die Gewebe führt, ... im Blutdruck zu suchen (ist)". (S. 395). Bei ausgedehnter intravasaler Gerinnselbildung kann diese vis a tergo nicht wirksam werden. So waren denn auch die hämorrhagischen Erscheinungen während der Beobachtungszeit bei den Tieren am geringsten, deren Gefäße frühzeitig durch fibrinreiche Gerinnsel eingeengt oder verschlossen waren.

Der Blutungsmechanismus bei unseren SSP-Tieren unterschied sich wesentlich von der Einzelzelldiapedese, die WITTE (197) als charakteristisch für Koagulopathien ansieht, VAN HORN und JOHNSON (80) jedoch auch bei Thrombozytopenien beobachteten, und bei der nach ILLIG (93) eine Gefäßwandläsion noch nicht gesichert, jedoch sehr wahrscheinlich ist (160). Die Einzelzelldiapedese von Erythrozyten konnten wir lediglich bei unseren präparierten Kontrolltieren im Gefolge einer massiven Leukodiapedese beobachten. Die "Kugelblutung" (WITTE) bei den Versuchstieren, bei der aus einer eng umschriebenen Gefäßwandläsion

Erythrozyten im Schwall herausgeschleudert werden, setzt einen Zusammenbruch der "Mantelfunktion" (STAUBESAND) der Gefäßwand voraus, für deren Aufrechterhaltung vor allem die Basalmembran und das Grundhäutchen ("perivascular sheath") verantwortlich sind (154, 176). Bei Störungen der Mantelfunktion, wie z.B. bei einer vaskulären Purpura, lassen sich elektronenoptisch Höhlen- und Verklumpungsherde in der Basalmembran nachweisen, die auf Entmischungsvorgängen der Mucopolysaccharid-Protein-Strukturen beruhen sollen (154, 176). Interessanterweise konnten MOORE und SCHOENBERG (138) bei der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (MOSCHKOWITZ), einem SSP-Äquivalent beim Menschen, histochemisch eine Anhäufung saurer Mucopolysaccharide in der Gefäßwand nachweisen. Da bereits 10 Minuten nach intravenöser Injektion Lipopolysaccharide, wie Antigen-Antikörper-Komplexe und andere Makromoleküle (25) in der Gefäßwand abgelagert werden (159), diese jedoch nur bei besonderen Zustandänderungen der Basalmembran in dieser nachweisbar werden (51), ist es wahrscheinlich, daß schon frühzeitig im Verlauf des SSP Entmischungsvorgänge an der Basalmembran durch Endotoxin eingeleitet werden. Die hämorrhagische Diathese beim SSP wäre hiernach Folge des Zusammenwirkens von Thrombozytopenie und -pathie (128, 189), Koagulopathie (90, 101, 102, 104, 106, 108-110, 117, 128, 132, 140, 141, 143) und Gefäßwandläsion (154, 176), denn weder vermag eine thrombozytopenische oder vaskuläre Purpura noch die Gerinnungsstörung allein (117, 143) die charakteristischen SSP-Veränderungen, Blutungen und Nekrosen, hervorzurufen, wobei wahrscheinlich auch die Leukozyten eine Rolle spielen (28, 81-84, 133, 135, 177, 180, 182).

Neben den Gefäßen und deren Inhalt wiesen in unseren Versuchen auch die Zellen des mesenterialen Bindegewebes Veränderungen auf. Diese Fibrozyten waren beim Normaltier praktisch immer unsichtbar. Etwa 30 bis 50 Minuten nach der auslösenden Endotoxininjektion begannen diese Zellen sich abzurunden, ihr Tiefendurchmesser vergrößerte sich und sie fielen durch ihre Lichtbrechung auch dem oberflächlichen Betrachter ins Auge

(Abb. 8c, 16a,b,d-f, 17, 18). URBASCHEK (187) hält diese Zellen für Gewebsmastzellen, die beim Endotoxinschock degranulieren und u.a. Heparin freisetzen (14). Wir glauben, daß dies nur für einen kleineren Teil dieser Zellen zutrifft, während die Mehrzahl durch Flüssigkeitsaufnahme geschwollene Fibrozyten darstellt. Dafür spricht, daß das Kaninchen arm an Gewebsmastzellen ist (46, 147, 190) und diese Zellen die typische und sinnvolle perivaskuläre Anhäufung vermissen lassen (12, 123), sondern im Gegensatz zu Gewebsmastzellen sehr regelmäßig zwischen den Gefäßen verteilt und von recht einheitlicher Form sind (50, 123, 151). Überdies konnten wir aus diesen Zellen niemals eine Ausschleusung von Granula beobachten, dagegen ließ sich die Umformung von typischen, zipfelig ausgezogenen Fibrozyten in diese rundlich-ovoiden Zellen häufig verfolgen (Abb. 18). Daß es sich bei diesem Phänomen allein um den Ausdruck einer experimentell bedingten Präparatschädigung handelt, ist unwahrscheinlich, denn weder Normaltiere, noch Tiere im irreversiblen Verbrennungsschock (44, 165) oder Entblutungsschock (152, 165) zeigten trotz identischer experimenteller Bedingungen diese Veränderungen. Mithin scheint diese Schwellung der Bindegewebszellen nicht allein Folge der schockbedingten Hypozirkulation, Hypoxidose und Azidose zu sein. Wir glauben eher, daß hier die Folgen eines direkten zellulären Endotoxinschadens sichtbar werden.

Es ist bekannt, daß Lipopolysaccharide nach intravenöser Injektion wie Fibrinogen und andere Makromoleküle (19, 20) früh außerhalb des Gefäßsystems nachweisbar werden (159). Zum anderen entfaltet Endotoxin tiefgreifende Wirkungen auf Verhalten und Stoffwechsel von Leukozyten (8, 24, 26, 53, 54, 61, 71, 136, 164, 199), Thrombozyten (189), Zellen des RES (7, 106, 108, 109, 110, 113, 114, 115) und Tumorzellen (199), so daß es verwunderlich wäre, wenn andere Zellen des Organismus unbeeinflusst bleiben. In diese Richtung weisen jüngste Untersuchungen von ROSENBERG und RUSH (158), die Lactat und Excesslactat-Spiegel beim hämorrhagischen und Endotoxinschock des Hundes bestimmten.

Dabei zeigte sich, daß trotz gleichen Sauerstoff-Defizits die Lactatspiegel beim Endotoxinschock weit hinter denen beim hämorrhagischen Schock zurückblieben. Die Autoren vermuten, daß Endotoxin die anaerobe Glykolyse hemmt und der deletäre Ausgang des Endotoxinschocks sowohl durch die "stagnant hypoxia", wie bei anderen Schockformen, als auch durch einen direkten zellulären Endotoxineffekt bedingt ist. Auch WOODS et al. (199), die im WARBURG-Apparat eine Stimulation der anaeroben Glykolyse beobachteten, räumen ein, daß die energetisch nützlich erscheinende Steigerung der Glykolyse letzten Endes über die abnorme intrazelluläre Säureanhäufung und den kritischen NAD-Mangel zu schwersten Zellschäden führen kann.

Aufgrund der dargelegten Ergebnisse können demnach die eingangs gestellten Fragen wie folgt beantwortet werden:

Die vasomotorischen Veränderungen beim SSP bestehen in einem möglicherweise histaminbedingten "Initialspasmus" und nachfolgenden wahrscheinlich durch Katecholamine ausgelösten "rhythmischen Kontraktionen". Beides führt zu einer erheblichen Verminderung der Gewebsdurchblutung, die durch die vorübergehende Verlegung von terminalen Gefäßen durch Thrombozytenaggregate unmittelbar nach der auslösenden Endotoxininjektion verstärkt wird. Die venöse Seite nimmt an den vasomotorischen Phänomenen praktisch nicht teil. Ein echter Venenspasmus mit konsekutivem "pooling" von Blut in den Kapillaren konnte an unserem Objekt nicht beobachtet werden.

Die zeitlichen Beziehungen zwischen dem Auftreten von intravasalen Gerinnseln und Blutungen sind nicht konstant, in der Regel erfolgen die Blutungen nach Ablagerung von Gerinnseln. Es besteht kein enger örtlicher Zusammenhang zwischen beiden Phänomenen, mit der Einschränkung, daß beide am venösen Schenkel des Kapillarbettts lokalisiert sind.

Die intravasalen, fibrinreichen Gerinnsel stellen keine Emboli

dar, sondern echte Abscheidungsthromben. Sehr kleine Thrombozytenaggregate wirken als "Kristallisationskern".

Die Höhe der auslösenden Endotoxindosis hat Einfluß auf den Ablauf des SSP während der Beobachtungszeit. Bei hoher Dosis treten die Gerinnsel häufiger und massiver in Erscheinung. Wahrscheinlich besteht eine positive Dosis-Zeit-Beziehung (6, 144).

Darüberhinaus ergaben sich Hinweise für eine Gefäßwandschädigung und einen extravaskulären, zellulären Endotoxineffekt.

V. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit umfaßt intravitalmikroskopische Beobachtungen am Mesenterium von insgesamt 92 Kaninchen. Bei 44 Tieren wurde das SANARELLI-SHWARTZMAN-Phänomen in klassischer Weise durch zweimalige intravenöse Injektion eines Lipopolysaccharids aus E. coli im Abstand von etwa 24 Stunden ausgelöst. Als erste Injektion wurden 0,1 mg/kg, als zweite Injektion Dosen von 0,1, 0,5 oder 1,0 mg/kg gegeben.

Die Beobachtungen begannen jeweils kurz vor der auslösenden Injektion und erstreckten sich maximal über 2 1/2 Stunden.

Folgende Ergebnisse wurden erzielt:

1. Der auslösenden Injektion folgte in der Regel eine zweiphasische vasomotorische Reaktion. Eine Konstriktion kleiner Arterien und Arteriolen folgte unmittelbar der Injektion und hielt durchschnittlich 30 - 60 Sekunden an. Sie wurde von uns als "Initialspasmus" bezeichnet. 10 - 25 Minuten darauf folgten "rhythmische Kontraktionen" der arteriellen Gefäße, die zunächst sehr stark waren, in den folgenden 50 - 90 Minuten jedoch kontinuierlich nachließen. Die venöse Seite der Endstrombahn zeigte nur geringe Kaliberschwankungen.
2. Die am Ende der präparatorischen Phase des SSP stimulierte Leukodiapedese wurde durch die auslösende Endotoxininjektion vollständig unterdrückt.
3. Während und kurz nach dem "Initialspasmus" behinderten zusätzlich Thrombozytenaggregate als Emboli vorübergehend die Mikrozirkulation. Sie hatten keine Tendenz, am Gefäßendothel zu haften.

4. Intravasale, fibrinreiche Gerinnsel traten frühestens 50 Minuten, meist erst jenseits von 100 Minuten post injectionem am venösen Schenkel der terminalen Strombahn auf. Sie waren nicht embolischer Genese, sondern echte Abscheidungsthrombosen und gingen den Blutungen in der Regel voraus.
5. Die Hämorrhagien beim SSP erfolgten als sog. Kugelblutung im Schwall aus eng umschriebenen Gefäßwandläsionen. Blutungen und Gerinnsel waren am venösen Schenkel des Kapillarbettts lokalisiert, es bestand jedoch kein enger örtlicher Zusammenhang zwischen beiden Erscheinungen.
6. Die mit der Zweitinjektion applizierte Endotoxinmenge hatte Einfluß auf den Ablauf des SSP. Eine große Dosis verstärkte die Gerinnselbildung während des Beobachtungszeitraums. In demselben Maße verringerten sich die hämorrhagischen Erscheinungen.
7. Der arterielle Systemdruck spiegelte zu keiner Zeit die mikrozirkulatorischen Veränderungen wider.
8. "Blood sludging" konnte bei keinem Tier beobachtet werden.
9. Die Bindegewebszellen des Mesenteriums begannen 30 - 50 Minuten nach der zweiten Endotoxininjektion zu schwellen und sich abzurunden. Diese Veränderungen werden als Ausdruck eines möglichen zellulären Endotoxinschadens diskutiert.

Unsere Beobachtungen unterschieden sich in vielen Punkten von den am gleichen Objekt gewonnenen Erkenntnissen beim lokalen Shwartzman-Phänomen. Sie werden mit den zahlreichen Ergebnissen anderer Untersucher diskutiert.

VI. Literaturverzeichnis

1. Abell, R.G., Schenck, H.P.: Microscopic observations on the behaviour of living blood vessels of the rabbit during the reaction of anaphylaxis
J. Immunol. 34, 195, 1938
2. Allison, F., Lancaster, M.G.: Studies on the pathogenesis of acute inflammation. III. The failure of anticoagulants to prevent the leucocytic sticking reaction and the formation of small thrombi in rabbit ear chamber damaged by heat
J. Exp. Med. 114, 535, 1961
3. Apitz, K.: A study of the generalized Shwartzman phenomenon
J. Immunol. 29, 255, 1935
4. Arnold, J.: Über das Verhalten der Wandungen der Blutgefäße bei der Emigration weißer Blutkörper
Virchows Arch. path. Anat. 62, 487, 1875
5. Baumgartner, H.R., Studer, A., Reber, K.: Influence of 5-Hydroxytryptamine, 5-Hydroxytryptophan, Dopamine, Norepinephrine, and Reserpine on thrombotic deposits in the rabbit
Thromb. Diathes. haemorrh. 12, 169, 1964
6. Beller, F.K.: Pathogenese, Klinik und Therapie des septischen Schocks in der Schwangerschaft. In: (ed. J. Zander) Septischer Abort und bakterieller Schock, p.1.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1968
7. Benacerraf, J.B., Sebestyn, M.M.: Effect of bacterial endotoxins on the RES
Fed. Proc. 16, 860, 1957
8. Berthrong, M., Cluff, L.E.: Studies of the effect of bacterial endotoxins on the rabbits leucocytes. I. Effect of intravenous injection of the substances with and without induction of the local Shwartzman phenomenon
J. Exp. Med. 98, 331, 1953
9. Black-Schaffer, B., Hiebert, T.G., Kerby, G.P.: Experimental study of purpuric meningococcemia in relation to the Shwartzman phenomenon
Arch. Path. 43, 28, 1947

10. Bohle, A., Krecke, H.J., Miller, F., Sitte, A.: Über die Natur des sogenannten Fibrinoids bei der generalisierten Shwartzman Reaktion. In: Immunopathologie. I. Int. Symposium, Basel/Seelisberg 1958, p. 339
Schwabe, Basel 1959
11. Boquet, P., Bovet, D., Lehault, Y.: Etude de la réaction vasculaire au cours de l'intoxication typhique expérimentale
C.R. Acad. Sci. Paris 224, 1671, 1947
12. Branemark, P.I., Lindström, J.: Studies in the function of nutritive capillaries in the connective tissue in rabbit's ear chamber
J. Anat. 97, 323, 1963
13. - Ekholm, R.: Adherence of blood cells to vascular endothelium
Blut 16, 274, 1968
14. - Urbaschek, B.: Endotoxins in tissue injury. Vital microscopic studies on the effect of endotoxin from *E. coli* on the microcirculation
Angiology 18, 667, 1967
15. Brunson, J.G., Thomas, L., Gamble, C.N.: Morphologic changes in rabbits following the intravenous administration of meningococcal toxin. II. Two appropriately spaced injections; the role of fibrinoid in the generalized Shwartzman reaction
Am. J. Path. 31, 655, 1955
16. Burrage, W.S., Irwin, J.W., Gordon, P., Petersen, J.G.: Microscopic observations of the pulmonary arterioles, capillaries and venules of living mammals before and during anaphylaxis
J. Allergy 24, 289, 1953
17. Chambers, R., Zweifach, B.W.: Topography and function of the mesenteric capillary circulation
Am. J. Anat. 75, 173, 1944
18. -- Functional activity of the blood capillary bed, with special reference to visceral tissue
Ann. N.Y. Acad. Sci. 46, 683, 1960
19. Chien, S., Sinclair, D.G., Dellenback, R.J., Chang, C., Peric, B., Usami, S., Gregersen, M.J.: Effect of endotoxin on capillary permeability to macromolecules
Am. J. Physiol. 207, 518, 1964

20. Chien, S., Dellenback, R.J., Usami, S.: Effect of endotoxin on the transfer of fibrinogen from plasma to lymph
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 118, 1187, 1965
21. Chien, S., Chang, C., Dellenback, R.J., Usami, S., Gregersen, M.J.: Hemodynamic changes in endotoxin shock
Am. J. Physiol. 210, 1401, 1966
22. Usami, S., Taylor, H.M., Lundberg, J.L., Gregersen, M.J.: Effects of hematocrit and plasma proteins on human blood rheology at low shear rates
J. Appl. Physiol. 21, 81, 1966
23. Clark, E.R., Clark, E.L., Rex, R.O.: Observations on polymorphnuclear leucocytes in the living animal
Am. J. Anat. 59, 123, 1936
(zit. nach Illig, L. (93))
24. Cluff, C.: Studies on the effect of bacterial endotoxins on rabbit leucocytes. II. Developement of acquired resistance
J. Exp. Med. 98, 349, 1953
25. Cochrane, C.G.: Studies on the localization of circulating antigen-antibody complexes and other macromolecules in vessels
J. Exp. Med. 118, 489, 1963
26. Cohn, Z.A., Morse, S.J.: Functional and metabolic properties of polymorphnuclear leucocytes. II. The influence of a lipopolysaccharide endotoxin
J. Exp. Med. 111, 689, 1960
27. Cohnheim, J.: Neue Untersuchungen über die Entzündung
Hirschwald, Berlin 1873
28. Collins, R.D., Robbins, B.H., Mayes, C.E.: Studies in the pathogenesis of the generalized Schwartzman reaction. Production of glomerular thrombosis and renal cortical necrosis by intraaortic thrombin infusion in normal and leucopenic rabbits
Johns Hopkins Med. J. 122, 375, 1968
29. Conraths, H., Illig, L.: Die Mikrophotographie der kleinsten Blutgefäße am Mesenterium und Pankreas des lebenden Säugetieres
Photographie und Wissenschaft. Agfa-Mitteilungen. 4, 7, 1955
30. Copley, A.L.: Neue Auffassungen über Hämorrhagie, Haemostase und Thrombose
Ärztzl. Forsch. 11, 115, 1957

31. - Scott Blair, G.W.: Comparative observations on adherence and consistency of various blood systems in living and artificial capillaries
Rheol. Acta 1, 170, 1958
32. - Adherence and viscosity of blood contacting foreign surfaces and the plasmatic zone in blood circulation
Nature 181, 551, 1958
33. - Steichele, D., Spradan, M., Thorley, R.S.: Anticoagulant action of fibrin surfaces on mammalian blood
Nature 183, 1683, 1959
34. Copley, A.L., Staple, P.H.: Hemorheological studies on the plasmatic zone in the microcirculation of the cheek pouch of chinese and syrian hamsters
Biorheology 1, 3, 1962
35. - Capillary permeability versus fragility and the significance of fibrin as a physiologic cement of the blood vessel wall
Bibl. anat. 4, 3, 1964
36. - Capillary permeability, capillary incontinence, compaction stasis and basement membrane breakdown
Bibl. anat. 7, 148, 1965
37. Cotran, R.S., Majno, G.: A light and electron microscopic analysis of vascular injury
Ann. N. Y. Acad. Sci. 116, 750, 1964
38. Davis, R.B., Meeker, W.R., McQuarrie, D.G.: Immediate effects of intravenous endotoxin on serotonin concentrations and blood platelets
Circ. Res. 8, 234, 1960
39. - Bailey, W.L., Hanson, N.P.: Modification of serotonin and histamine release after E. coli endotoxin administration
Am. J. Physiol. 205, 560, 1963
40. Delaunay, A., Lebrun, J., Cotereau, H.: Le mode d'action des endotoxines bactériennes. II. Les troubles circulatoires chez les animaux intoxiqués par une endotoxine
Ann. Inst. Pasteur 73, 565, 1947
41. -- Delaunay, M.: Etude de la circulation mésentérique chez des animaux traités par une endotoxine bactérienne
C. R. Acad. Sci. (Paris) 224, 1595, 1947

42. - Boquet, P., Lebrun, J.: Le mode d'action des endotoxines bactériennes. IV. Les troubles vasomoteurs chez les animaux intoxiqués et leurs conséquences
J. Physiol. (Paris) 40, 89, 1948
(zit. nach Gilbert, R.P. (59))
43. - Lebrun, J., Delaunay, M., Fouquier, E. Lésions et réactions du tissu lymphoïde. III. Troubles circulatoires et lésions lymphocytaires
Ann. Inst. Pasteur 76, 314, 1949
(zit. nach Gilbert, R.P. (59))
44. Dietz, F.U.: Unveröffentlichte Befunde
45. Djerassi, J., Farber, S., Roy, A.J., Yoshimura, H.
Effect of soybean phosphatides on the hemorrhagic tendency due to thrombocytopenia
J. Clin. Invest. 41, 770, 1962
46. Ehrlich, P.: Beiträge zur Kenntnis der granulierten Bindegewebszellen und der eosinophilen Leukozyten
Arch. Anat. Physiol. 3, 166, 1879
(zit. nach Riley, J.F. (155))
47. Engelmann, G.: Über das Verhalten des Blutgefäßendothels bei der Auswanderung der weißen Blutkörper
Beitr. path. Anat. allg. Path. 13, 64, 1893
48. Fahraeus, R.: The influence of the rouleau formation of the erythrocytes on the rheology of the blood
Acta. med. scand. 161, 151, 1958
49. Feldberg, W.: The action of histamine on the blood vessels of the rabbit
J. Physiol. 63, 211, 1927
50. Flavian, N., Saindelle, A., Parrot, J.L.: Dégranulation des mastocytes mésentériques et libération d'histamine chez le rat par quelques nouveaux histamino-libérateurs
C.R. Acad. Sc. Paris 265, 553, 1967
51. Freytag, G., Lindner, J., Ebert, K.: New histochemical and autoradiographical findings in capillary permeability
Bibl. anat. 7, 172, 1965
52. Frimmer, M., Hegner, D.: Isolierung eines basischen Polypeptids mit leukotaktischer und permeationsfördernder Wirkung
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. 245, 355, 1963

53. Fritze, E., Wendt, F.: Zum Wirkungsmechanismus bakterieller Lipopolysaccharide. II. Die Phagozytoseaktivität menschlicher Blutgranulozyten unter dem Einfluß bakterieller Lipopolysaccharide in vitro
Klin. Wschr. 33, 575, 1955
54. - Doering, P.: Der Transport eines markierten Endotoxins im Blut
Zschr. ges. exp. Med. 132, 334, 1959
55. Fulton, G.P., Akers, R.P., Lutz, B.R.: White thromboembolism and vascular fragility in the hamster cheek pouch after anticoagulants
Blood, 8, 140, 1953
56. Gamstätter, B.: Untersuchungen über den Mechanismus der Kreislaufanpassung nach irreversiblen Endotoxinschock
Inaugural-Diss. Würzburg 1967
57. Gerber, I.E.: Morphologic aspects of the local Schwartzman phenomenon
Arch. Path. 21, 331, 1936 (zit. nach Illig (94))
58. - The Schwartzman phenomenon in the kidneys of rabbits
Arch. Path. 21, 776, 1936
(zit. nach Illig (94))
59. Gilbert, R.P.: Mechanismus of the hemodynamic effects of endotoxin
Physiol. Rev. 40, 245, 1960
60. Gillenwater, J.Y., Dooley, E.S., Frohlich, E.D.: Effects of endotoxin on renal function and hemodynamics
Am. J. Physiol. 205, 293, 1963
61. Göing, H., Kaiser, P.: Aufbau und Wirkungsweise bakterieller Endotoxine
Ergebn. Mikrobiol. 39, 243, 1966
62. Good, R.A., Thomas, L.: Studies on the generalized Schwartzman reaction. II. The production of bilateral cortical necrosis of the kidneys by a single injection of bacterial toxin previously treated with thorotrast or trypan blue
J. Exp. Med. 96, 615, 1952
63. - Thomas, L.: Studies on the generalized Schwartzman reaction. IV. Prevention of the local and generalized Schwartzman reaction with heparin
J. Exp. Med. 97, 871, 1953

64. Grant, L., Palmer, P., Sanders, A.G.: The effect of heparin on the sticking of white cells to endothelium in inflammation
J. Pathol. Bacteriol. 83, 127, 1962
65. - The sticking and emigration of white blood cells in inflammation. In: (eds. Zweifach, B.W., Grant, L., McCluskey, R.) The inflammatory process.
Academic Press, New York 1965
66. Hall, D.L., Brunson, J.G.: The Shwartzman reaction in epinephrine tolerant rabbits
Fed. Proc. (Abstr.) 1612, 1963
67. Hammersen, F.: Zur Ultrastruktur der Kapillarwand
Med. Welt 17, 1688, 1966
68. Hardaway, R.M.: Syndromes of disseminated intravascular coagulation
Charles C. Thomas, Springfield, III. 1966
69. Hauck, G., Schröer, H.: Fluoreszenzmikroskopische Lebendbeobachtungen zur Frage einer Abhängigkeit der Gefäßwand-Schrankenfunktion vom hämostatischen Gleichgewicht
Thromb. Diathes. haemorrh. 13, 439, 1965
70. Herion, J.C., Herring, W.B., Palmer, J.G., Walker, R.I.: Cr⁵¹-labelled endotoxin distribution in granulocytopenic animals
Am. J. Physiol. 206, 947, 1964
71. - Walker, R.I., Herring, W.B., Palmer, J.G.: Effects of endotoxin and nitrogen mustard on leukocyte kinetics
Blood 25, 522, 1965
72. Herring, W.B., Herion, J.C., Walker, R.I., Palmer, J.G.: Distribution and clearing of circulating endotoxin
J. Clin. Invest. 42, 79, 1963
73. Hinshaw, L.B., Vick, I.A., Carlson, C.H., Fan, Y.L.: Role of histamine in endotoxin shock
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 104, 379, 1960
74. - Jordan, M.M., Vick, J.A.: Histamine release and endotoxin shock in the primate
J. Clin. Invest. 40, 1631, 1961

75. - Emerson, T.E., Iampietro, P.F., Brake, C.M.: A comparative study of the hemodynamic actions of histamine and endotoxin
Am. J. Physiol. 203, 600, 1962
76. - Brake, C.M., Emerson, T.E., Jordan, M.M., Masuci, F.D.: Participation of sympathoadrenal system in endotoxin shock
Am. J. Physiol. 207, 925, 1964
77. - The release of vasoactive agents by endotoxin. In: (eds. Landy, M., Braun, W.) Bacterial endotoxins, p.118
Rutgers, The State University, New Brunswick, N. J. 1964
78. - Emerson, T.E., Reins, D.E.: Cardiovascular responses of the primate in endotoxin shock
Am. J. Physiol. 210, 335, 1966
79. Hoigné, R., Koller, F., Storck, H.: Die Beeinflussung des experimentellen Schwartzman Phänomens durch ACTH
Dermatologica (Basel) 103, 234, 1951
(zit. nach Illig (94))
80. Horn, D.L.van, Johnson, Sh. A.: The mechanism of thrombocytopenic bleeding
Am. J. Clin. Path. 46, 204, 1966
81. Horn, R.G., Spicer, S.S.: Sulfated mucopolysaccharide and basic protein in certain granules of circulating heterophils of rabbits during endotoxin induced leukocytosis
Am. J. Path. 44, 905, 1964
82. -- Sulfated mucopolysaccharide in fibrinoid glomerular occlusions of the generalized Schwartzman reaction
Am. J. Path. 46, 197, 1965
83. - Collins, R.D.: Generalized Schwartzman reaction (GSR): Role of granulocytes
Fed. Proc. 26, 627, 1967
84. -- Studies on the pathogenesis of the GSR. The role of granulocytes
Lab. Invest. 18, 101, 1968
85. Horowitz, H.I., Des Prez, R.M., Hook, E.W.: Effects of bacterial endotoxin on rabbit platelets. II. Enhancement of platelet factor 3 in vitro and in vivo
J. Exp. Med. 116, 619, 1962

86. Hugues, J., Lecomte, J.: Etude microscopique de l'action vasculaire locale de la thrombine
Acta haematol. 12, 177, 1944
87. - - Joiris, E.: Lésions initiales du phénomène de Shwartzman in vivo
C.R. Soc. Biol. (Paris) 152, 1420, 1958
88. - Betz, H., Lecomte, J., Joiris, E.: Etude histologique des lésions initiales du phénomène de Shwartzman
C.R. Soc. Biol. (Paris) 153, 187, 1959
89. Hurley, J.V.: Substances promoting leukocyte emigration
Ann. N.Y. Acad. Sci. 116, 918, 1964
90. Huth, K., Schoenborn, W., Knorpp, K.: Experimentelle Verbrauchskoagulopathie nach intravenöser Zufuhr von Fett und Endotoxin
Thrombos. Diathes. haemorrh. 17, 129, 1967
91. Illig, L.: Die Kreislaufmikroskopie am Mesenterium und Pankreas des lebenden Kaninchens
Zschr. ges. exp. Med. 126, 249, 1955
92. - Capillar "Contractilität", Capillar "sphinkter" und "Zentralkanäle" ("A.-V.-Bridges")
Klin. Wschr. 35, 7, 1957
93. - Die terminale Strombahn
Springer, Heidelberg 1961
94. Illig, L.: Das Sanarelli-Shwartzman-Phänomen unter besonderer Berücksichtigung der Gefäßwände und mikrozirkulatorischer Vorgänge
Thromb. Diathes. haemorrh., Suppl. 14, 1, 1965
95. - Die Endstrombahn im Spiegel moderner Forschung
Med. Welt. 17, 1685, 1966
96. - Conraths, H.: Mikroskopische Lebendaufnahmen vom Kapillarbett des Tieres und des Menschen.
Bd. 1. Normale und pathologische Bilder von den kleinsten Blutgefäßen des Säugetier-Mesenteriums
C.H. Boehringer, Ingelheim o.J.
97. Janoff, A., Zweifach, B.W.: Adhesion and emigration of leukocytes produced by cationic proteins of lysosomes
Science 144, 1456, 1964

98. Jensen, H.: Dynamic concept of fibrin formation and lysis in relation to hemorrhage (capillary permeability) and to thrombosis
Exper. Med. Surg. 14, 189, 1956
99. Johnson, Sh.A., Balboa, R.S., Dessel, B.H., Monto, R.W., Siegesmund, K.A., Greenwalt, T.I.: The mechanism of the endothelial supporting function of intact platelets
Exper. & Molec. Path. 3, 115, 1964
100. Kjaerheim, A., Hovig, T.: Hemostatic blood platelet plugs in rabbits
J. Ultrastruct. Res. 6, 138, 1962
101. Kleinmaier, H., Goergen, K., Lasch, H.G., Krecke, H.J., Bohle, A.: Untersuchungen zur Frage der Gerinnungsstörung beim Sanarelli-Schwartzman-Phänomen des Kaninchens
Zschr. ges. exp. Med. 132, 275, 1959
102. Krecke, H.J.: Zum generalisierten Schwartzman-Phänomen (Sanarelli-Schwartzman-Phänomen) und seiner Bedeutung für die menschliche Pathologie
Veröffentl. aus der morph. Path., Heft 69
Fischer, Stuttgart 1964
103. Kuida, H., Gilbert, R.P., Hinshaw, L.B., Brunson, J.G., Visscher, M.B.: Species differences in effect of gram-negative endotoxin on circulation
Am. J. Physiol. 200, 1197, 1961
104. Lasch, H.G., Krecke, H.J., Rodriguez-Erdemann, F., Sessner, H.H., Schütterle, G.: Verbrauchs-koagulopathien
Fol. haemat. N.F. 6, 325, 1961
105. Lasch, H.G.: Wechselwirkung von Gefäßwand und Blutströmung
Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch. 1963
Steinkopff, Darmstadt
106. - Zur Pathophysiologie und Klinik des Sanarelli-Schwartzman-Phänomens
Thromb. Diathes. haemorrh., Suppl. 14, 63, 1965
107. - Heene, D.L.: The defibrination syndrome
Thromb. Diathes. haemorrh., Suppl. 20, 97, 1966
108. - Pathophysiologie des Endotoxinschocks
Med. Welt 18, 1780, 1967
109. - Heene, D.L., Huth, K., Sandritter, W.: Pathophysiology, clinical manifestations, and therapy of consumption-coagulopathy ("Verbrauchs-koagulopathie")
Am. J. Cardiol. 20, 381, 1967

110. - Zur Pathophysiologie des Endotoxinschocks. In: Septischer Abort und bakterieller Schock (ed. J. Zander), p. 29
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1968
111. Lecomte, J., Hugues, J.: Sur les réactions anaphylactiques des vaisseaux mésentériques du lapin
Int. Arch. Allergy 8, 72, 1955
112. -- Betz, E., Joiris, E.: Lésions initiales du phénomène de Schwartzman, observées "in vivo"
Int. Arch. Allergy 15, 237, 1959
113. Lee, L.: Reticuloendothelial clearance of circulating fibrin in the pathogenesis of the generalized Schwartzman reaction
J. Exp. Med. 115, 1065, 1962
114. - Stetson, Ch.A.: The local and generalized Schwartzman phenomena. In: (eds. Zweifach, B.W., Grant, L., McCluskey, R.T.) The inflammatory process p. 791
Academic Press, New York 1965
115. - Prose, P.H., Cohen, M.H.: The role of the reticulo-endothelial system in diffuse low grade intravascular coagulation
Thromb. Diathes. haemorrh., Suppl. 20, 87, 1966
116. Lillehei, R.C., Longerbeam, J.K., Bloch, J.H., Manax, W.G.: The nature of irreversible shock
Ann. Surg. 160, 682, 1964
117. Lindner, M.M.: Experimente zur Auslösung des Sanarelli-Schwartzman-Phänomens
Inaugural-Diss., Heidelberg 1964
118. Lüscher, E.F.: Die physiologische Bedeutung der Thrombozyten
Schweiz. med. Wschr. 86, 345, 1956
119. - Morphologie und Physiologie der Thrombozyten
Thromb. Diathes. haemorrh.
Suppl. 24, 11, 1967
120. Luft, J.H.: Fine structure of capillaries: the endo-capillary layer
Anat. Rec. 151, 380, 1965
121. Lutz, B.R., Fulton, G.P., Akers, R.P.: White thromboembolism in the transilluminated cheek pouch of the hamster following trauma, anticoagulant therapy, infection and malignant neoplasia
Anat. Rec. 108, 544, 1950
122. --- White thromboembolism in the hamster cheek pouch after trauma, infection and neoplasia
Circulation 3, 339, 1951

123. Maggio, E.: Microhemocirculation. Observable variables and their biologic controls
Charles C. Thomas, Springfield, Ill. 1965
124. Majno, G., Palade, G.E.: Studies on inflammation. I. The effect of histamine and serotonin on vascular permeability: an electron microscopic study
J. biophys. biochem. Cytol. 11, 571, 1961
125. -- Schöfl, G.I.: Studies on inflammation. II. The site of action of histamine and serotonin along the vascular tree: a topographic study
J. biophys. biochem. Cytol. 11, 607, 1961
126. Marchesi, V.T.: Some electron microscopic observations on interactions between leukocytes, platelets, and endothelial cells in acute inflammation
Ann. N.Y. Acad. Sci. 116, 774, 1964
127. Martin, M., Staubesand, J.: Intravasale Thrombusbildung durch elektrischen Strom und Thrombolyse
Thromb. Diathes. haemorrh. 18, 570, 1967
128. McKay, D.G., Shapiro, S.S.: Alterations in the blood coagulation system induced by bacterial endotoxin. I. In vivo (generalized Schwartzman reaction)
J. Exp. Med. 107, 353, 1958
129. McKay, D.G., Rowe, F.I.: Effect of bacterial endotoxin on small blood vessels during the generalized Schwartzman reaction
Fed. Proc. 13, 493, 1959
130. - Gitlin, D., Craig, J.M.: Immunochemical demonstration of fibrin in the generalized Schwartzman reaction
Arch. Path. 67, 270, 1959
131. - Merriam, J.C.: Vascular changes induced by bacterial endotoxin during the generalized Schwartzman reaction. Effect of cortisone
Arch. Path. 69, 524, 1960
132. - Disseminated intravascular coagulation. An intermediary mechanism of disease
Hoeber, New York 1965
133. - Leukocytes and the generalized Schwartzman reaction
Fed. Proc. 25, 497, 1966
134. - Margaretten, W., Csavossy, I.: An electron microscopic study of the effects of bacterial endotoxin on the blood-vascular system
Lab. Invest. 15, 1815, 1966

135. -- Philips, W.L.: The role of the leukocyte in the generalized Schwartzman reaction
Lab. Invest. 16, 511, 1967
136. Meier, R., Schär, B.: Ursächliche Bedingungen der durch Polysaccharide ausgelösten Leukozytenemigrationsförderung und chemotaktischen Reaktion in Gewebekulturen
Nauyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmacol. 234, 102, 1958
137. Monto, R.W.: Unveröffentlichte Befunde (zit. nach Johnson et al. (99))
138. Moore, R.D., Schoenberg, M.D.: A polysaccharide component in the vascular lesion of thrombotic-thrombocytopenic purpura
Blood 15, 511, 1960
139. Movat, H.Z., Fernando, V.P.: The earliest fine structural changes at the blood tissue barrier during antigen-antibody interaction
Am. J. Path. 42, 41, 1963
140. Müller-Berghaus, G., Lasch, H.G.: Untersuchungen über Beziehungen zwischen Gefäßwand und Gerinnungsfaktoren beim Sanarelli-Schwartzman-Phänomen
Thromb. Diathes. haemorrh. 9, 335, 1963
141. - Huth, K., Krecke, H.J., Lasch, H.G.: Blutlipide und intravasale Gerinnung in der Pathogenese des Sanarelli-Schwartzman-Phänomens
Schweiz. med. Wschr. 94, 1519, 1964
142. Müller-Berghaus, G.: Significance of vasomotor changes in the generalized Schwartzman reaction. Effect of alpha-adrenergic blocking agents
Fed. Proc. 26, 627, 1967
143. - Goldfinger, D., Margaretten, W., McKay, D.G.: Platelet factor 3 and the generalized Schwartzman reaction
Thromb. Diathes. haemorrh. 18, 726, 1967
144. - pers. Mitteilung, Gießen 1968
145. Mustard, J.F., Rowsell, H.C., Murphy, E.A., Glynn, M.F.: The platelet and endothelium
Blood 25, 613, 1965
146. - The relationship between the structure of a thrombus or a hemostatic plug and the mechanism involved in its formation
Thromb. Diathes. haemorrh. Suppl. 28, 57, 1968

147. Niebauer, G.: Morphologie, Histologie und Funktion der Blut- und Gewebsmastzellen
Blut 16, 267, 1968
148. Nordmann, M., Rütger, A.: Über die Bedingungen der Leukodiapedese
Virchows Arch. Path. 279, 45, 1930
149. Nuckolls, J.W., Smith, S.P.: Generalized Schwartzman reaction (GSR). Evaluation of platelet injury in the mediation of GSR suppression by nitrogen mustard
Fed. Proc. 26, 627, 1967
150. Odland, G.F.: The fine structure of cutaneous capillaries. In: Montagna, W., Advances in biology of skin, Vol. 2, Blood vessels and circulation p. 57, Pergamon Press, New York 1961
(zit. nach van Horn und Johnson (80))
151. Padawer, J.: Studies on mammalian mast cells
Trans. N.Y. Acad. Sci. 19, 690, 1957
152. Pfrieme, B.: Unveröffentlichte Befunde
153. Pinkstone, J.O.: Peripheral circulation during experimental fever
Am. J. Physiol. 110, 448, 1935
(zit. nach Gilbert, R.P. (59))
154. Poliwoda, H., Schmidt-Matthiesen, H., Staubesand, J.: Pathogenesis and therapy of increased vascular fragility
Bibl. anat. 7, 235, 1965
155. Riley, J.F.: The mast cells
Livingstone, Edinburgh-London 1959
156. Roos, J.: Blood coagulation as a continuous process
Thromb. Diathes. haemorrh. 1, 471, 1957
157. Rosenberg, J.C., Lillehei, R.C., Longerbeam, J., Zimmermann, B.: Studies on hemorrhagic and endotoxin shock in relation to vasomotor changes and endogenous circulating epinephrine, norepinephrine and serotonin
Ann. Surg. 154, 611, 1961
158. - Rush, B.F.: Blood lactic acid levels in irreversible hemorrhagic and lethal endotoxin shock
Surg. Gyn. Obstet. 126, 1247, 1968
159. Rubenstein, H.S., Fine, J., Coons, A.H.: Localization of endotoxin in the walls of peripheral vascular system during lethal endotoxemia
Proc. Eoc. Exp. Biol. Med. 111, 458, 1962

160. Salmon, J.: Pathogénie du purpura thrombopénique
immunologique
Int. Arch. Allergy 22, 369, 1963
161. Sanarelli, G.: De la pathogénie du choléra. Le
choléra expérimental
Ann. Inst. Pasteur 38, 11, 1924
162. Sandison, J.C.: Observations on the circulating blood
cells, adventitial (Rouget) and muscle cells,
endothelium, and macrophages in the trans-
parent chamber of the rabbit's ear
Anat. Rec. 50, 355, 1931
(zit. nach Illig (93))
163. Schär, B.: Wirkung von Polysacchariden auf Elemente
des mesenchymalen Systems
Helv. Physiol. Acta 15, 335, 1957
164. - Zur Charakterisierung der Wirkung von Lipopolysaccha-
riden auf Leukozyten in vitro
Helv. Physiol. Pharmacol. Acta 18, 99, 1960
165. Schönbach, G., Sailer, F.X., Dietz, U., Pfrieme, B.:
Differente Gefäßreaktionen bei verschiedenen
Schockformen
Langenbecks Arch. klin. Chir. 316, 665, 1966
166. - Rolffs, J.: Kapillarmikroskopische Veränderungen am
Mesenterium beim Sanarelli-Schwartzman-Phäno-
men und beim Endotoxinschock
Langenbecks Arch. klin. Chir. im Druck
167. Schröer, H., Hauck, G.: Fluoreszenzmikroskopische
Lebenbeobachtungen der terminalen Strombahn
bei experimentell erzeugter Afibrinogenämie
Die Naturwissenschaften 1964, 246
168. Sheehan, H.L., Moore, H.C.: Renal cortical necrosis
and the kidney of concealed accidental
hemorrhage
Blackwell Scientific Publications, Oxford 1965
169. Schwartzman, G.: Phenomenon of local skin reactivity to
culture filtrates of various microorganisms
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 26, 207, 1928
170. Smith, R.T., Braude, A.I., Carry, F.J.: The Distri-
bution of Cr⁵¹ labelled E. coli endotoxin
in the generalized Schwartzman reaction
J. Clin. Invest. 36, 695, 1957
171. Smith, S.P., Nuckolls, J.W., Horn, R.G., Collins, R.D.:
Pathogenesis of the generalized Schwartzman
reaction
Arch. Path. 85, 459, 1968

172. Spaet, T.H.: Vascular factors in the pathogenesis of hemorrhagic syndromes
Blood 7, 641, 1952
173. - Microscopic studies on blood vessels of rats with experimental purpura
Am. J. Physiol. 170, 333, 1952
174. - Horowitz, H.I., Zucker-Franklin, D.J.: Reticulo-endothelial clearance of blood thromboplastin in rats
J. Clin. Invest. 39, 1029, 1960
175. Spink, W.W., Reddin, J., Zak, S.J., Peterson, M., Starzecki, B., Seljeskog, E.: Correlation of plasma catecholamine levels with hemodynamic changes in canine endotoxin shock
J. Clin. Invest. 45, 78, 1966
176. Staubesand, J., Schmidt-Matthiesen, H., Poliwoda, H.: Elektronenmikroskopische und histochemische Befunde zum Problem des sog. Gefäßfaktors bei haemorrhagischen Diathesen
Klin. Wschr. 44, 547, 1966
177. Stetson, Ch.A., Good, R.A.: Studies on the mechanism of the Schwartzman phenomenon. Evidence for the participation of polymorphnuclear leucocytes in the phenomenon
J. Exp. Med. 93, 49, 1951
178. Stetson, Ch. A.: Vascular effects of endotoxins
Bull. N.Y. Acad. Med. 37, 486, 1961
179. Thoma, R.: Lehrbuch der pathologischen Anatomie, Teil 1
Stuttgart 1894
180. Thomas, L., Good, R.A.: Studies on the generalized Schwartzman reaction. I. General observations concerning the phenomenon
J. Exp. Med. 96, 605, 1952
181. - Physiologic and pathologic alterations by the endotoxins of gram-negative bacteria
AMA Arch. Internal. Med. 101, 452, 1958
182. - Possible role of leucocyte granules in the Schwartzman and Arthus reactions
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 115, 235, 1964
183. Todd, A.S.: (zit. nach Lasch (105))
184. Urbaschek, B.: The histamine-sensitizing effect of endotoxins
Ann. N.Y. Acad. Sci. 133, 709, 1966

185. - Koslowski, L., Versteyl, R., Götte, D.: Untersuchungen über die Wirkungsweise bakterieller Endotoxine
Langenbecks Arch. klin. Chir. 316, 670, 1966
186. - Versteyl, R., Götte, D.: Die histamin-sensibilisierende Wirkung von Endotoxin aus gram-negativen Keimen
Naturwissenschaften 53, 278, 1966
187. - pers. Mitteilung, Gießen 1967
188. Vick, J.A.: Studies on the trigger mechanism involved in the vascular alterations induced by endotoxin
J. Laborat. Clin. Med. 56, 953, 1960
189. Weber, E., Malessa, S., Lasch, H.G.: Veränderungen der freien Thrombozytenukleotide beim Sanarelli-Schwartzman-Phänomen
Thromb. Diathes. haemorrh. 9, 304, 1963
190. Westphal, E.: Über Mastzellen. In: Ehrlich, P.: Farbenanalytische Untersuchungen, p. 17
Hirschwald, Berlin 1891
(zit. nach Riley (155))
191. Westphal, O.: Das Endotoxische im Bakterium. Winter-tagung der Ges. Biol. Chem., München 8./9.1.1968 (ref. in: refero-med., Bayer Sofort-Kongreß-dienst vom 22.1.1968)
192. Witte, S.: Fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen über die Capillarpermeabilität
Zschr. ges. exp. Med. 129, 358, 1957
193. - Über Beziehungen zwischen Blutgerinnung und Kapillar-permeabilität
Fol. haematol. N.F. 1, 320, 1957
194. - Die Steigerung der Kapillarpermeabilität durch Blut-gerinnungsstörungen
Thromb. Diathes. haemorrh. 2, 146, 1958
195. - Schricker, K.Th.: Experimentelle Untersuchungen über das Verhalten der Thrombozyten im Kreislauf
Klin. Wschr. 36, 1119, 1958
196. -- Mikroskopische Untersuchungen über die Wirkung des Antikoagulans Marcumar auf die Gefäßpermeabilität
Fol. haemat. N.F. 2, 366, 1958
197. - Medizinische Grundlagen 3. Die biologische Bedeutung der Blutgerinnung beim Menschen, p. 521
Thieme, Stuttgart 1960

198. Wood, W.B.: Studies on the cause of fever
New Engl. J. Med. 258, 1023, 1958
(zit. nach Göing und Kaiser (61))
199. Woods, M., Landy, M., Burk, D., Howard, T.: Effects of
endotoxin on cellular metabolism. In: Bacterial
Endotoxins (eds. Landy, M., Braun, W.), p. 160
Rutgers, The State University, New Brunswick,
N.J. 1964
200. Zeller, J., Margaretten, W., McKay, D.G.: Norepineph-
rine and the generalized Shwartzman reaction
in the rat
Fed. Proc. 26, 627, 1967
201. Zdrodowski, P.: Recherches expérimentales sur la
pathogénie du choléra
Ann. Inst. Pasteur 42, 1242, 1928
202. Zweifach, B.W., Chambers, R.: The action of hyaluroni-
dase extracts on the capillary wall
Ann. N.Y. Acad. Sci. 52, 1047, 1950
203. - An analysis of the inflammatory reaction through the
response of the terminal bascular bed to micro-
trauma
Rev. Can. Biol. 12, 179, 1953
204. - Nagler, A., Thomas, L.: The role of epinephrine in
the reactions produced by the endotoxins of
gram-negative bacteria. II. The changes pro-
duced by endotoxin in the vascular reactivity
to epinephrine in the rat mesoappendix and the
isolated, perfused rabbit ear
J. Exp. Med. 104, 881, 1956
205. Zweifach, B.W., Thomas, L.: The relationship between
the vascular manifestations of shock produced
by endotoxin, trauma and hemorrhage. I. Certain
similarities between the reactions in normal
and endotoxin-tolerant rats
J. Exp. Med. 106, 385, 1957
206. - Benacerraf, B., Thomas, L.: The relationship between
the vascular manifestations of shock produced by
endotoxin, trauma and hemorrhage. II. The possible
role of the RES in resistance to each type of
shock
J. Exp. Med. 106, 403, 1957
207. - Microcirculatory derangements as basis for lethal
manifestations of experimental shock
Brit. J. Anaesth. 30, 466, 1958

VII. Danksagung

Herrn Prof. Dr. K. Vosschulte, Direktor der Chirurgischen Universitätsklinik, Gießen, bin ich für die Überlassung eines Arbeitsplatzes in seiner Klinik zu Dank verpflichtet.

Herrn Priv. Doz. Dr. G. Schönbach, Chefarzt der Chirurgischen Abteilung des St. Josefs-Krankenhauses in Freiburg/Breisgau, danke ich für die Überlassung des Themas und die großzügige und hilfreiche Unterstützung bei der Abfassung der Arbeit.

VIII. Lebenslauf

Name: Jürgen Rolffs
geboren am 4.12.1938 in Kronberg (Taunus)

Eltern: Dr. Helmut Rolffs, Zahnarzt
Helga Rolffs, geb. Kramer

Schulen: 1945-1949 Volksschule in Kronberg (Taunus)
1949-1958 Gymnasium in Kronberg (Taunus)

Studium: 1958-1961 Zahnmedizin an der Johann-Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main
Zahnärztliche Vorprüfung am 24.3.1961 in Frankfurt
1961-1963 Zahnmedizin und Medizin an der Universität Hamburg
Ärztliche Vorprüfung am 26.10.1962 in Hamburg
Zahnärztliche Prüfung am 19.11.1963 in Hamburg
1964-1967 Medizin an der Justus Liebig-Universität in Gießen
Ärztliche Prüfung am 9.2.1967 in Gießen

Medizinalassistentenzeit:

1.3.1967-30.9.1967 an der Chirurgischen Universitätsklinik Gießen
1.10.1967-14.2.1968 an der Universitäts-Frauenklinik Gießen
15.2.1968-30.11.1968 an der Abteilung Innere Medizin I der Klinischen Anstalten der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule, Aachen
1.12.1968-28.2.1969 an der Abteilung Chirurgie der Klinischen Anstalten der RWTH Aachen

Seit dem 1.3.1969 Assistent an der kieferchirurgischen Abteilung der Klinik und Poliklinik für Zahn- Mund- und Kieferkrankheiten der Universität Tübingen tätig.

Die Experimente zu der vorliegenden Arbeit wurden in den Jahren 1965 bis 1968 im Tierlabor der Chirurgischen Universitätsklinik Gießen ausgeführt.

Foto-Druck

Chemoprint oHG.

Gießen